

MENINGITIS PURULENTA
im Patientengut der Universitätskinderklinik
Erlangen 1967 - 1976

Symptome, Komplikationen, Korrelationen,
Liquorveränderungen, Antibiotikatherapie

von
Rainer Kuhn
aus
Weißenburg

1981 № 291

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. Stehr

MENINGITIS PURULENTA
im Patientengut der Universitätskinderklinik
Erlangen 1967 - 1976

Symptome, Komplikationen, Korrelationen,
Liquorveränderungen, Antibiotikatherapie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Rainer Kuhn
aus
Weißenburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. D. Harms

Korreferent: Prof. Dr. K. Stehr

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.1981

GLIEDERUNG

	<u>Seite</u>
A) Einleitung	1
B) 1. Patienten - Erkrankungsalter und Erreger	4
2. Methode	10
C) Ergebnisse	
1. Häufigkeiten der Erreger	11
2. Symptome und Komplikationen	
a. Patienten älter als 2 Monate	17
b. Neugeborenenmeningitiden	53
c. Meningitis tuberculosa	72
3. Statistische Auswertung	91
a. Korrelationen innerhalb der Krankheits- verläufe	95
b. Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Erregergruppen	103
4. Liquorparameter	
a. Verläufe der Leukozyten- und Eiweiß- konzentrationen im Liquor	120
b. Meningitiden ohne Erregernachweis primär Erlanger Herkunft	142
c. Liquorparameter bei Tb-Meningitis	145
5. Antibiotikatherapie	
a. bei Patienten älter als 2 Monate	149
b. bei Neugeborenenmeningitiden	157
D) Diskussion	
1. Erreger- und Altersverteilung	160
2. Symptome	164
3. Komplikationen	169
4. Prognostische Faktoren	178
5. Antibiotikatherapie	187
6. Meningitis tuberculosa	192
E) Zusammenfassung	199
F) Literaturverzeichnis	203



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0012

Einleitung

In der BRD erkrankten zwischen 1967 und 1976 jährlich zwischen 1.065 und 1.800 Personen an Meningokokken Meningitis (140). Dies entspricht einer durchschnittlichen Häufigkeit von 2,3 Fällen je 100.000 Einwohner. Der Anteil der eitrigen Meningitiden insgesamt am Sektionsgut betrug, einer Untersuchung von Haack (49) zufolge, in den Jahren 1924 bis 1938 1,6%, von 1955 bis 1969 immerhin noch 0,73%. Die am stärksten von der Meningitis purulenta bedrohte Altersgruppe bilden die Neugeborenen. So fand McCracken (100) 1966 für die Neugeborenenrose und -meningitis eine Häufigkeit von 1:1050 Lebendgeburten, bei Frühgeborenen sogar von 1:230. Nach Untersuchungen von Overall (110) beläuft sich die Häufigkeit der Neugeborenenmeningitis auf 0,46/1000 und bei Frühgeborenen im ersten Lebensmonat beträgt das Risiko sogar 1,35/1000.

Die Prognose der Meningitis purulenta hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend verbessert. Finland und Barnes (33) zufolge überlebten 1935 am Boston City Hospital nur 15% der Patienten mit akuter bakterieller Meningitis, 1972 dagegen 63,6%. Analoge Beobachtungen hinsichtlich einer verbesserten Prognose machte auch Kunst (74) bei Erwachsenenmeningitiden an der Kölner Universitätsnervenklinik: Die Letalität sank von 37,1% (1951 - 1956) auf 18% (1963 - 1968), konnte dann aber in den folgenden Jahren nicht weiter gesenkt werden.

Damit liegt die Todesrate bei Meningitis purulenta-Fällen in der Größenordnung, mit der auch Meningitis tuberculosa-Erkrankungen letal verlaufen. Vor der antibiotischen Ära waren die Aussichten auf Heilung hier sogar noch schlechter als bei der eitrigen Meningitis. Praktisch 100% verstarben. Mit der Einführung des Streptomycins konnte die Letalität nach einer großen Sammelstatistik von Schwabe (132) auf 54% gesenkt werden und die Kombinationstherapie aus Streptomycin, INH, PAS mit zusätzlicher Kortikoid-Behandlung ermöglichte Überlebensraten von 85%.

Die schlechteste Prognose besitzt somit derzeit die Meningitis purulenta bei Neugeborenen. Berman und Banker (14) fanden 1966 eine Letalität von 72%, Fosson und Fine 1968 von 76% (37), Overall (110) 1970 von 60%, Bush (19) 1971 von 32%, McDonald (101) 1972 von 50% und Sillanpää et al. (134) 1977 von 45%. Allerdings gibt es auf diesem Gebiet in den letzten Jahren hoffnungsvolle Veröffentlichungen, die gute Erfolge mit intraventrikulärer und intracisternaler Applikation der Antibiotika berichten. So nahm die Meningitis bei 16 Patienten, die mit Salmon-Rickham Reservoir intraventrikulär bakterizid behandelt worden waren, nur in einem Fall einen letalen Ausgang (76), und von Loewenich (84) berichtet, daß nur 14 von 97 Neugeborenen, die mittels Subokzipitalpunktion Antibiotika instilliert bekommen hatten, verstarben.

Für die Verbesserung der Therapieergebnisse gewinnen Antibiotikaresistenzen der Erreger und Veränderungen im Keimspektrum zunehmend an Bedeutung. McCracken und Shinefield (100) berichteten 1966 von einer hochsignifikanten Zunahme gramnegativer Erreger bei Neugeborenenensepsis und -meningitis in den zurückliegenden Jahren und, damit verbunden, von einer signifikant erhöhten Letalität.

Hable et al. (50) beschrieben 1972 den Ausbruch einer Klebsiella-Typ 33-Sepsis auf einer Intensivpflegestation für Säuglinge, wobei 10 Kinder erkrankten und 8 verstarben. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen der breiten Anwendung von Ampicillin und Kanamycin auf der Station und dem Auftreten der gegen diese Antibiotika resistenten Klebsiellen. Andere Ausbrüche von Sepsis mit Klebsiella als Erreger wurden von Weil et al. (163) und Morse et al. (103) veröffentlicht.

Meningokokken sind heute teilweise unempfindlich gegenüber Sulfonamiden (10,11,12). Resistenzen von H.influenzae gegenüber Ampicillin wurden in den letzten Jahren in zunehmendem Maße vor allem aus den USA berichtet (66,105,157) und sollen dort bei der Hämophilus-Meningitis bereits in 10% aller Fälle angetroffen werden (87). Darüberhinaus isolierte man auch gegenüber Chloramphenicol vermindertempfindliche Stämme dieses Erregers (85), und Wehrle, Mathies et al. (161) beschrieben unbefriedigende Therapieergebnisse bei der Mono-

therapie der Hämophilus-Meningitis mit Chloramphenicol.

Es wird deutlich, daß bestmögliche Heilungsergebnisse nur zu erzielen sind bei Kenntnis und Beachtung einer Vielzahl von die Prognose beeinflussenden Faktoren.

Ziel dieser Arbeit über die Meningitis purulenta ist es, die Alters- und Erregerabhängigkeit der Symptome und Komplikationen aufzuzeigen, Zusammenhänge zwischen Parametern des Krankheitsverlaufs, klinischen Fakten und Liquorwerten aufzudecken sowie anhand des Liquorstatus ein Bild der Entzündungsdynamik zu geben. Der Einfluß der Antibiotikatherapie auf den Erkrankungs Ausgang wird untersucht.

Patienten

Die Grundlage für diese Arbeit bildet das Krankengut an Meningitis purulenta-Patienten der Kinderklinik der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, von 1967 bis 1976. Es wurden insgesamt 174 Krankenblätter (Kbl.) ausgewertet, davon 17 Fälle mit Meningitis tuberculosa.

Nicht in die Arbeit aufgenommen wurden 2 Listeria-Meningitiden wegen der Besonderheiten dieser Meningitisform und der geringen Fallzahl.

Erkrankungsalter und Erreger

Die Altersstruktur der Patienten mit Meningitis sowie die zugehörige Verteilung der Erreger ist aus den Diagrammen N^o 1 und 2 ersichtlich. Die Altersangaben verstehen sich jeweils als vollendete Wochen (W), Monate (M) oder Jahre (J) zum Zeitpunkt der Durchführung der ersten Lumbalpunktion (Lp) wegen Meningitisverdachts. Dieser Termin fällt nicht immer mit der Klinikaufnahme zusammen, weil sich einige Patienten beim Auftreten der Meningitis bereits in stationärer Behandlung befanden - am häufigsten waren dies Frühgeborene, die zur Aufzucht an die Kinderklinik verlegt worden waren.

Falls bei Neugeborenen oder Säuglingen erst die Sektion die Meningitisdiagnose erbrachte, wurde das Alter zum Zeitpunkt des Todes für die Aufstellung zugrundegelegt.

88 der 174 Kinder erkrankten vor Vollendung des 1. Lebensjahres; davon allein 36 (20%) im 1. Lebensmonat.

Bei der Zuordnung des Patientenalters zum Erreger wird die grundlogende Veränderung des Keimspektrums auf der Stufe um den zweiten Lebensmonat deutlich. Unterstrichen wird dieser Vorgang durch das kleine Fallzahlminimum in Abbildung N^o 2 an der Stelle der 1 und 2 Monate alten Patienten. In den

Abbildung N^o 1

ALTERSVERTEILUNG BEI 174 MENINGITISFÄLLEN

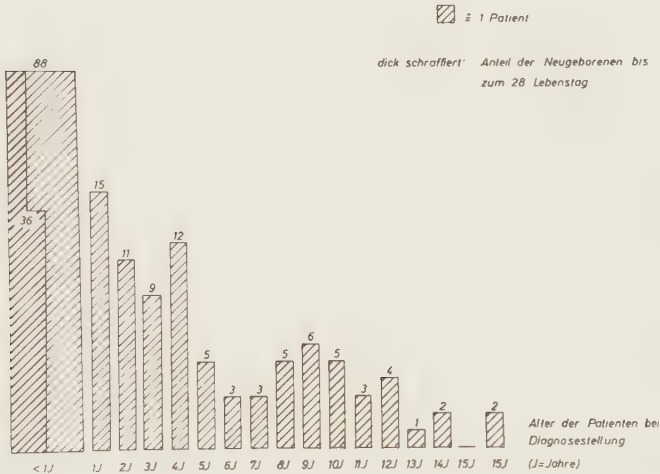


Abbildung N^o 2

ALTER DER PATIENTEN UND ÄTIOLOGISCHES AGENS BEI 174 MENINGITISFÄLLEN



Folgemonaten werden zum Teil doppelt soviele Erkrankungen registriert wie in dieser Zwischenphase.

Bei Kindern, die altersmäßig jenseits dieses Wendepunktes liegen, dominieren Meningokokken und Pneumokokken, gefolgt von *H.influenzae* und *Mycobakterien*. Sind die Patienten noch jünger, so handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Darmkeime, wobei *Coli*, *Pseudomonas* und *Klebsiella-Enterobacter* die höchste Häufigkeit besitzen. Auch hämolysierende Streptokokken sind eine wichtige ätiologische Gruppe bei den Neugeborenen- und "frühen" Säuglingsmeningitiden.

Der Übergang zwischen den Erregerklassen an der "Dreimonatsgrenze" erfolgt jedoch fließend. Der älteste Patient mit einem für Neugeborenenmeningitiden charakteristischen Erreger, nämlich *Pseudomonas aeruginosa*, war 7 Monate alt. Daneben traten bei weiteren 5 Säuglingen im Alter von 4, 3, 2 und 1 Monat Meningitiden mit Streptokokken-(2), *Pseudomonas*-(1), *Klebsiellen*-(1) und *Achromobacter*-Ätiologie (1) auf.

Andererseits wurden 3 Patienten unter 3 Monaten von den "klassischen" Meningitis purulenta-Erregern bei älteren Patienten (*Meningokokken*, *Pneumokokken* und *H.influenzae*) befallen. Als besonders seltener Fall ist die *Pneumokokken*-Meningitis bei einem 2 Tage alten Neugeborenen hervorzuheben (Kbl: 1457/72).

17% der für die Neugeborenenmeningitis typischen Erreger (*E.coli*, *Pyocyaneus*, *Klebsiella-Enterobacter*...) traten bei Patienten im Alter von 1 Monat und älter auf, 8% im Alter von 3 Monaten und älter.

Umgekehrt betrafen nur 4% aller *Meningokokken*-, *Pneumokokken*- und *H.influenzae*-Meningitiden Patienten, jünger als 3 Monate, und nur 1% dieser Erreger kam im Neugeborenenalter vor.

Keine Rolle als Meningitiserreger bei so jungen Patienten spielt das *Mycobakterium tuberculosis*. Unter den Schulkindern dagegen stellt die *Tb*-Meningitis einen beträchtlichen Anteil aller Fälle von Hirnhautentzündung. Bei den 34 Patienten, 6 Jahre alt und darüber, wurde in 10 Fällen eine Meningitis tuberculosa erkannt, die Häufigkeit der *Mycobakterien*

beläuft sich somit in dieser Altersgruppe auf knapp 30%. Faßt man alle Patienten, die dem Säuglingsalter entwachsen sind, zu einer Klasse zusammen, so erhält man 86 Fälle, wovon 16 Kinder (19%) an einer Tb-Meningitis litten.

Der Altersmedian bei Tuberkulose-Fällen ist 8Jahre 5Monate und liegt somit weit über den mittleren Alterswerten bei Meningokokken, Pneumokokken und H.influenzae. Die Altersverteilungen bei den Erregern der eitrigen Meningitiden bei älteren Patienten unterscheiden sich untereinander dagegen nur wenig. Ungefähr die Hälfte aller Meningitiden mit dieser Ätiologie treten in den ersten beiden Lebensjahren auf. Auffällig hoch ist der Anteil schulpflichtiger Kinder im Alter von 6 Jahren und darüber bei Pneumokokken-Meningitiden. 38% der Patienten mit diesem Erreger fallen in diese Altersstufe, während nur 17% der Meningokokken-Patienten und überhaupt kein Kind mit H.influenzae-Meningitis bei Erkrankungsbeginn das 6.Lebensjahr vollendet hatte.

Folgende Altersverteilungen wurden bei den verschiedenen Erregern im einzelnen angetroffen:

	Meningo- kokken	Pneumo- kokken	H.influen- zae	Mycobakte- rium tuber- culosis
ältester Patient	14J4M	14J9M	5J10M	15J5M
3. Quartil	4J1M	9J11M	3J7M	10J1M
Median	1J8M	2J11M	2J	8J5M
1. Quartil	7M	4M	10M	4J
jüngster Patient	2M	2dd	2M	6M

Wesentlicher als der Unterschied in der Altersspezifität zwischen den Erregerklassen, einerseits der Meningokokken, Pneumokokken und H.influenzae, auf der anderen Seite der Darmkeime und der hämolysierenden Streptokokken, sind die Unterschiede in Schwere und Häufigkeit von Komplikationen. So verstarb von 41 Meningokokkenpatienten einer, dagegen von 11 Patienten mit E.coli als Erreger 5.

Aus diesen Gründen ist eine getrennte Betrachtung der beiden Haupterregergruppen erforderlich. Auch die statistische Auswertung kann nur separat erfolgen, wobei nicht nur den stark differenten Komplikationsraten, sondern auch den grossen Unterschieden bezüglich der Liquorwerte Rechnung getragen wird.

Die Zuordnung der Fälle in eine der beiden Klassen erfolgte somit auf der Grundlage des nachgewiesenen Bakteriums, nicht aufgrund des Alters der Patienten. Trotzdem beinhaltet die Annahme des Erregers als entscheidendes Kriterium, bedingt durch die Altersspezifität der Keime, auch eine Trennung in Altersgruppen, wobei diese jedoch nicht so streng ist wie bei der Anwendung eines exakten Termins. Ein solcher mußte dagegen zugrundegelegt werden bei Fällen ohne Erregernachweis, denn auch bei diesen ist ein Wechsel im Erregerspektrum mit zunehmendem Alter der Patienten zu erwarten. Infolgedessen wurde die 43 Fälle umfassende Klasse der Meningitiden ohne Erregernachweis aufgeteilt in 34 Meningitiden mit einem Erkrankungsalter der Patienten von mindestens 3 Monaten bzw. 100 Tagen - diese Teilgruppe wurde den Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Fällen zugeordnet-sowie in 9 Meningitiden bei jüngeren Patienten, die den Coli-, Pyocyaneus-, Streptokokken-...Fällen zugeteilt wurden.

Nicht in die weitere Auswertung aufgenommen wurden 2 Staph. aureus- und 1 Salmonella-Meningitis bei 3 Kindern im Alter von je 5 Monaten. Gründe hierfür sind die geringe Fallzahl mit diesen Erregern sowie die besonderen ungünstigen Verläufe, die sich nicht in den Rahmen der übrigen Meningitiden in dieser Altersgruppe einfügten.

Damit ergibt sich folgende Gliederung:

Gruppe der Patienten, vorwiegend älter als 2 Monate:

- Meningokokken
- Pneumokokken
- H.influenzae
- Meningitiden ohne Erregernachweis bei Patienten, älter als 2 Monate

Gruppe der Patienten, vorwiegend jünger als 3 Monate:

(Diese Gruppe wird im folgenden auch als Neugeborenenengruppe bezeichnet)

- E.Coli
- Meningitiden ohne Erregernachweis bei Patienten, jünger als 3 Monate
- Pseudomonas aeruginosa
- Klebsiella-Enterobacter
- Streptokokken
- Proteus mirabilis
- Acinetobacter
- Achromobacter

Gruppe der Patienten mit Meningitis tuberculosa

METHODE

Die Auswertung der Krankenblätter erfolgte unter folgenden klinischen Gesichtspunkten:

- Eigenanamnese
- Aufnahmebefund
- Verlaufsbericht
- Entlassungsbefund

Von den durchgeführten Sonderuntersuchungen wurden dieser Arbeit vor allem zugrundegelegt:

- Lumbalpunktion (Lp)
- Elektroencephalogramm (EEG)
- Echoencephalogramm (ECHO)

Briefe und Befunde von anderen Instituten und Kliniken stammen insbesondere von

- dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Erlangen
- der Neurochirurgischen Universitätsklinik, Erlangen
- dem Pathologischen Institut, Erlangen
- an der Behandlung der Patienten mitbeteiligten auswärtigen Kliniken

Die Prüfung von Korrelationen in dieser Arbeit erfolgte mittels des χ^2 - und des exakten Fisher-Testes (vgl. S. 97). Weitere Angaben zur Methode, insbesondere die Definitionen der verschiedenen Variablen, finden sich in dem Kapitel zur statistischen Auswertung.

Das genaue Vorgehen bei der Analyse der Pleozytose und der erhöhten Eiweißkonzentrationen im Liquor ist im Abschnitt "Liquorparameter" erklärt (vgl. S. 120).

Die für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Antibiotikatherapie und Krankungsausgang benutzten Definitionen werden zu Beginn des betreffenden Teiles im einzelnen erläutert (vgl. S. 149).

ERGEBNISSE

HÄUFIGKEITEN DER ERREGER

Insgesamt 174 Fälle wurden in der vorliegenden Arbeit ausgewertet. Die Häufigkeitsverteilung der Erreger ist aus Diagramm N^o 3 ersichtlich. Bei 41 Fällen mit Meningokokken gelang der kulturelle Nachweis 25 mal. 8 mal wurde die Diagnose aufgrund des mikroskopischen Befundes gestellt. Bei 5 blutsverwandten Kindern, die in einer Hausgemeinschaft lebten, erhielt man nur beim ersten den Erreger (Kbl.: 2761/67). Aufgrund des epidemiologischen Zusammenhangs handelt es sich bei den nachfolgenden Patienten, die prophylaktisch Antibiotika erhalten hatten, ebenfalls um Meningokokkenmeningitiden. Bei 3 Patienten im Alter von 1, 5 und 9 Jahren schließlich stützt sich der Meningokokkenverdacht vor allem auf das Auftreten von Hautblutungen. In einem zunächst auswärts behandelten Fall bleibt im Arztbrief unerwähnt, wie der Meningokokkennachweis geführt wurde.

Pneumokokken traten insgesamt 21mal als Erreger in Erscheinung. In 17 Fällen wurden sie kulturell, in 4 mikroskopisch diagnostiziert. Bei einer Neugeborenenmeningitis mit Pneumokokken im Liquorpunktat wurde der für diese Altersgruppe äußerst seltene Befund durch den Nachweis des gleichen Keimes im vaginalabstrich der Mutter untermauert (Kbl.: 1457/72).

An dritter Stelle in der Häufigkeit der Erreger der eitrigen Meningitiden steht Hämophilus influenzae (n=13). 10mal war eine Erregeranzüchtung erfolgreich, einmal wurde H.influenzae nur im Mikroskop gesichtet. Bei 2 überwiesenen Patienten fehlen Informationen über die Art der Erregeridentifizierung.

Bei Neugeborenen waren E.coli und Pseudomonas aeruginosa mit 11 bzw. 9 Fällen am häufigsten anzutreffen. 10mal wurde E.coli aus dem Liquor der Lumbalpunktion angezüchtet, einmal erbrachte erst die Sektion den Befund "Coli-Meningitis". Hier fanden sich auch Coli-Keime im Nabelabstrich (Kbl.: 481/70).

In 8 von 9 Pseudomonas-Fällen isolierte man die Stäbchen aus dem Liquor. Besonders bemerkenswert hinsichtlich der ätiologischen Diagnostik sind die Krankengeschichten 3189/73 und 2759/74. Im ersten Fall bestimmten zunächst Gastroenteritis

und Methämoglobinämie mit Pyocyaneus-Nachweis im Stuhl den Verlauf; bei dem anderen kleinen Patienten bestand anfänglich eine Epidermolysis acuta toxica, wobei die Hautabstriche unter anderem bereits Pseudomonaskeime ergaben, noch bevor es zur Pseudomonas-sepsis und -meningitis kam. Auch bei einem weiteren Kind(1974/69) war nicht nur die Liquorkultur positiv; hier züchtete man Pseudomonas aeruginosa 3 Tage nach dem Nachweis im Liquor auch noch aus dem Nabelabstrich. Schließlich fand sich in dieser Gruppe noch ein Kind(Kbl.: 3538/72) mit Pseudomonas aeruginosa, bei dem noch "Coliforme der Cloaca-Gruppe" als Miterreger entdeckt wurden. Bei einem Patienten wies bei Pyocyaneus erst der Bericht des pathologischen Instituts das Hauptleiden und den Erreger aus. Es handelt sich dabei um ein 16 Tage alt gewordenes Mädchen, das sich bis zu seinem überraschenden Tod in gutem Allgemeinzustand befand (Kbl.: 4034/68).

Die Fälle mit Erregern aus der Gattung "Enterobacter", früher auch "Aerobacter" oder "Cloaca" genannt, wurden mit den Klebsiella-Meningitiden in die aus 7 Fällen bestehende Gruppe "Klebsiella-Enterobacter" zusammengefaßt. Grund für diese Zusammenlegung ist die teilweise fehlende mikrobiologische Differenzierung zwischen den beiden Gattungen -zweimal lautete der Befund auf "Klebsiella-Enterobacter-Gruppe"; zum anderen berichtete das pathologische Institut in einem Fall vom gleichzeitigen Auftreten von Klebsiella aerogenes und Enterobacter cloacae nebeneinander. Die postmortale Erregerdiagnose war bei dieser Gruppe von großer Bedeutung. In 3 der 7 Fälle erhielt man erst bei der Sektion die ätiologischen Keime. Zusätzlich fand man bei einem 5 Tage alt gewordenen Mädchen eine Klebsiella-Pneumonie. Bei den 3 Patienten wurde vor dem Tod jeweils eine Lp durchgeführt, die jedoch nicht zur Diagnose "eitrige Meningitis" führte. In einem Fall war der Liquor dick blutig und deshalb nicht verwertbar; die beiden anderen Säuglinge hatten noch einen normalen Liquorstatus.

6mal traten Streptokokken als Meningitiserreger auf. Jedesmal handelte es sich um β -hämolisierende Keime der Gruppe B. Einmal fiel die Kultur erst nach Anreicherung positiv aus;

in einem anderen Fall war der gewonnene Liquor steril, Streptokokken wurden jedoch im Nabelabstrich und im Vaginalabstrich bei der Mutter nachgewiesen.

Staphylococcus aureus verursachte 2 Meningitiden im vorliegenden Kollektiv. Bei einem Patienten entwickelte sich die Entzündung im Anschluß an eine Pneumencephalographie. Im anderen Fall findet sich in der Anamnese, daß 3 Wochen nach Geburt Auge und Nase eitrig geschwollen waren. Ein Zusammenhang mit der dann im Alter von 5 Monaten aufgetretenen Staph. aureus-Meningitis ist denkbar und läßt einen Immundefekt möglich erscheinen.

An letzter Stelle der Häufigkeit der nachgewiesenen Erreger stehen 4 Keimgruppen, die für je eine Erkrankung verantwortlich waren:

- Salmonella enteritidis Gärtner (Patient 5M)
- Proteus mirabilis (Patient 8 Tage)
- Achromobacter (Patient 3M)
- Acinetobacter (Patient 21 Tage)

Insgesamt gelang bei den eitrigen nichttuberkulösen Meningitiden der Erregernachweis somit in 114 Fällen. Diesen gegenüber stehen im vorliegenden Patientengut 43 Krankenblätter (27%), die als "ohne Erregernachweis" einzuordnen waren. Ausser den Fällen mit gänzlich fehlender oder mehrdeutiger Keimdiagnose sind hier auch die Krankengeschichten zusammengefaßt, bei denen im Therapieverlauf multiple Keime gefunden wurden, die aber aller Wahrscheinlichkeit nach durch Punktionen eingeschleppt worden waren.

So fanden sich bei einem 6 Monate alten Patienten (Kbl.:807/67) 21 Tage nach der ersten Lp Pilze, Kokken und Stäbchen in den Subduralergüssen. Bei einem weiteren Säugling mit Infektion eines zuvor implantierten Spitz-Holter-Ventils bestand zunächst nach mikroskopischer Liquorbegutachtung Verdacht auf Staphylokokken, später auf Meningokokken. Nachdem dann vorübergehend spärlich Enterokokken aus dem Liquor gezüchtet worden waren, erbrachten spätere Kulturen wieder-

holt *Pseudomonas aeruginosa* (Kbl.: 781/71).

Ähnlich war die Situation in einem dritten Fall eines 12 Tage alten Mädchens. Nach anfänglich negativer Keimdiagnose wurden mikroskopisch nacheinander verschiedene Erreger gesehen bis 7 Wochen nach der ersten Lp Staph. epidermidis - Kulturen wuchsen (Kbl.: 3822/73).

In der Gruppe der Meningitiden ohne Erregernachweis wurde in 8 Fällen der Verdacht auf Meningokokken geäußert. Diese Vermutungen stützten sich auf den sehr schnellen bakteriziden Effekt einer einmaligen Gabe eines Penicillin-Präparates vor der Liquorentnahme oder auf die sehr schnelle Normalisierung des Liquorstatus. Zusätzlich fand man 2 mal mikroskopisch "Diplokokken" und 1 mal "gramnegative Kokken." Schließlich bestand der Verdacht auf Coli-Keime bei 2 Patienten. Bei einem 5 Wochen alten Mädchen waren die fraglichen Keime im Katheterurin nachgewiesen worden (Kbl.: 3044/69), und ein 4¹/₂ Jahre alter Knabe wies im Liquor gramnegative, fadenförmige Erreger auf. (Kbl.: 3413/69).

Eine Zusammenschau der einzelnen erregardiagnostischen Befunde der Meningitis tuberculosa zeigt Tabelle N^o 1

Röntgenologisch wies die Thoraxaufnahme bei 10 Kindern spezifische pathologische Veränderungen auf: 3 mal war eine miliare Streuung nachweisbar, in 7 Fällen fand man den Primärkomplex. Bei 3 Patienten der letztgenannten Gruppe war das Röntgenbild zum Zeitpunkt der Meningitisdiagnose jedoch noch unauffällig; erst in der Folgezeit kamen die spezifischen Infiltrate zum Vorschein.

In 7 Fällen litt 1 Familienmitglied zum Zeitpunkt der Erkrankung des Kindes bekanntermaßen an Tuberkulose, einmal könnte ein Nachbar die Infektionsquelle gewesen sein; bei 2 Patienten endlich war der Vater bzw. Großvater vor Jahren an Tb verstorben und ein latentes Fortbestehen der Tuberkulose in der Familie war wahrscheinlich.

Tabelle N^o 1: Diagnose der Meningitis tuberculosa

kulturell: mikroskopisch:

Nachweis von säurefesten	im Liquor:	<u>5</u>	<u>2</u>
Stübchen:	im Magen-	3	1
	saft:		

Nachweis von Spinnwebserinnenseln: 8

positive Tuberkulinproben:	Mendel-Mantoux Test:	
	bei 1:1000 oder 1:10000 +	10
	bei 1:1000 schwach +	1
	Tine-Test stark +	1
röntgenologische Hinweise auf Tuberkulose:		10
epidemiologische Hinweise: floride Tuberkulose		7
	in der Familie	

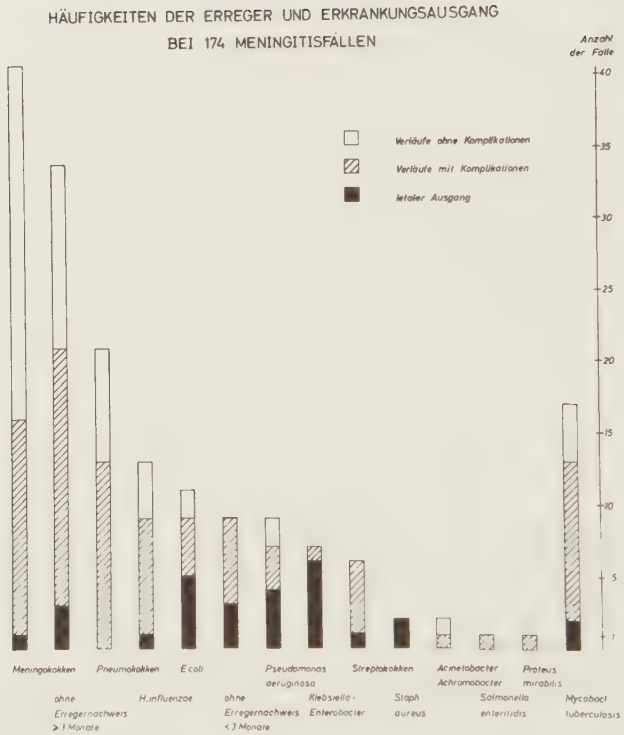


Abbildung N^o 3

Meningitissymptome in der Gruppe der Patienten, vorwiegend
Alter als 2 Monate

Unter "Symptome" der eitrigen Meningitis wurden alle diejenigen Krankheitszeichen erfaßt, die bis zur Sicherung der Diagnose mittels Lp an den Patienten beobachtet wurden. Die Ergebnisse stammen aus Angaben von Begleitpersonen der Kinder und aus dem Befund der körperlichen Untersuchung bei Klinikaufnahme. Gelang die Diagnosestellung erst im weiteren Verlauf des Klinikaufenthalts, so wurden meningitische Symptome den fortgeschriebenen Berichten über den Zustand der Patienten entnommen. Zunächst seien die Symptome in der Gruppe der Patienten, vorwiegend Alter als 2 Monate, dargestellt. Vergleiche hierzu auch die Diagramme N^o 4 bis N^o 7.

1) Meningismus

Leitsymptom der Hirnhautentzündung in der Altersgruppe über 2 Monate ist der Meningismus. Man fand Nackensteifigkeit und Opisthotonus, Kernig'sches, Lasague'sches und Brudzinski'sches Zeichen, spine sign bzw. Kniekußphänomen, Jagdhundlage, Amoss sign, Dreifuß - oder andere Zeichen mehr oder weniger häufig nebeneinander positiv. Zeichen einer meningealen Reizung waren bei Meningokokken und Hämophilus in 97% bzw. 100% nachweisbar, bei den Patienten ohne Erregernachweis in 79% der Fälle, und Pneumokokken wiesen das Symptom zu 76% auf. Der einzige Meningokokkenpatient ohne Nackensteifigkeit, ein knapp 10 Jahre alter Junge (Kbl.: 1313/75), kam in komatösem Zustand zur Aufnahme und erlangte das Bewußtsein nicht mehr bis zu seinem Tod. Nicht so dramatisch war der Verlauf bei den Pneumokokkenmeningitiden ohne Meningismus. Das Fehlen des Symptoms ist hier wohl auch im Zusammenhang mit dem geringen Alter der betreffenden Patienten zu sehen. Neben dem Neugeborenen handelt es sich um 3, 4 und 7 Monate alte Kinder, wobei in einem Fall Nackensteifigkeit im Anschluß an die erste Lp auftrat. Der 5. Patient ohne meningeale Reizerscheinungen war 4 Jahre alt (Kbl.: 3066/72). Im Anschluß an einen Sturz vom Traktor erbrach er, wurde am folgenden Tag somnolent und fiel durch seinen schwankenden Gang auf.

Auch in der Gruppe ohne Erregernachweis fiel die Prüfung auf Meningismus bei den sehr jungen Patienten negativ aus. Es waren Patienten im Alter von 4, 5, 6, 8, 9 und 12 Monaten sowie ein 11 Jahre altes Mädchen.

Kbl.1890/72: Einen Tag, nachdem es plötzlich aufgefiebert hatte, erbrach das Kind und war bald nicht mehr ansprechbar. Bei Klinikaufnahme war es bewußtlos, krampfte wiederholt generalisiert tonisch-klonisch, und auch ein Blickkrampf lag vor. Die Pupillen waren lichtstarr, man fand eine halbseitige Facialisparesie. 14 Tage lang lag das Mädchen bewußtlos, immer wieder schrie es schrill. Trotzdem war der Verlauf der Erkrankung recht günstig. Bei Entlassung bestanden noch ein Verlangsamungsherd im EEG sowie leichter Tremor und Ataxie der Hände.

So bedeutend die spezifischen meningitischen Zeichen aufgrund ihres häufigen Auftretens sind, meistens werden sie nur von medizinisch ausgebildeten Personen wahrgenommen. Das Nichterkennen der meningitischen Symptome durch Laien findet zum Teil seinen Ausdruck in dem Umstand, daß vor der Klinikaufnahme kaum Nackensteifigkeit als Meningitiszeichen zu finden ist. Bei Meningokokken beispielsweise konnte bei der Aufnahmeuntersuchung 4omal Meningismus festgestellt werden. Jedoch nur 7mal hatten die Angehörigen zuvor diesbezüglich Beobachtungen gemacht. So hatte ein Eineinhalbjähriger beim Schlafen den Kopf nach hinten, ein 14 Monate altes Kleinkind hatte "steife Beine" und "konnte nicht mehr laufen", und bei einem 7 Monate alten Säugling fiel auf, daß er die "Arme so steif machte". Ältere Patienten klagten über "schwere Arme und Beine" oder über Rückenschmerzen.

2) Fieber

In allen 4 aufgeführten Gruppen liegen bei über 90% der Patienten Angaben über eine erhöhte Körpertemperatur vor. Bei 2 Patienten, einem Kind mit Pneumokokkenmeningitis sowie einem ohne Erregernachweis, die beide zunächst an auswärtigen Krankenhäusern behandelt worden waren, finden sich im Arzt-

brief keine Hinweise auf eine Hyperthermie. 3 Kinder hatten bis zum Tag der ersten Lp kein Fieber:

Kbl.1133/73 Einzig ein 11-jähriger Patient zeigte in der Meningokokkengruppe weder zuhause noch bei der Aufnahmeuntersuchung Hyperthermie. Bereits bei seinen Eltern war der Knabe nicht mehr ansprechbar, nachdem er tags zuvor über Kopfschmerzen geklagt und erbrochen hatte. Die erste Untersuchung in der Kinderklinik am 3. Tag ab dem Auftreten der ersten Symptome erbrachte starken Meningismus, Berührungsempfindlichkeit und beidseitigen Nyctagmus. Seine Körpertemperatur betrug nur 36,8°C. Im Vergleich zu anderen Meningokokkenfällen war der Heilungserfolg hier weniger befriedigend - außer einem partiellen Gehörausfall fand sich bei Entlassung auch noch eine Sensibilitätsstörung in den Unterarmen. Beim Strichgehen bestand eine Gangabweichung.

Einen besseren Ausgang nahm die Entzündung bei dem einzigen Hämophiluspatienten mit Temperatur am Aufnahmetag unter 37°C (Kbl.: 2174/70).

Lediglich im Echoencephalogramm fanden sich zuletzt noch eine geringfügige Ventrikelerweiterung sowie eine leichte Verschiebung des Mittelechos.

Ein 3. Fall ohne Fieber bis zur Diagnosestellung, die Meningitis eines 4 Monate alten Säuglings ohne Erregernachweis, nahm dagegen einen letalen Ausgang (Kbl.:899/70).

Tabelle N^o 2: Maximal gemessene Temperaturen bei primär in Erlangen aufgenommenen Meningitisfällen am Tag der 1. Lp

	<38°	38°	- < 39°	39°	- < 40°	≥40°	insgesamt
Meningo-							
kokken	7		9		16	5	37
Pneumo-			2		11	6	19
kokken							
H.influen-			4		2	1	10
zae	3						
Fälle ohne							
Erregernach-	3		5		9	2	19
weis, Alter							
als 2M							

Besonders auffällig in Tabelle N^o 2 ist das hohe Fiebern der Pneumokokkenpatienten. Zwar bilden die Patienten zwischen 39°C und 40°C bei Pneumokokken wie bei Meningokokken die jeweils größte Klasse, in dem Bereich über oder gleich 40°C Fieber fallen jedoch mehr Pneumokokken- als Meningokokkenmeningitiden, obwohl die Gesamtzahl gramnegativer Erreger fast doppelt so groß ist wie die der grampositiven Diplokokken. Der gravierendste Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen findet sich allerdings in Spalte I. Fast 20% der Meningokokkenfälle hatten bei der 1. Lp in der Klinik eine maximale Temperatur unter 38°C, wohingegen bei Pneumokokken dieses Intervall leer bleibt.

Ähnlich wie bei den Meningokokken ist die Verteilung bei H.influenzae-Patienten aufgrund des gemessenen Fiebers. Die beiden Spalten über 39°C sind hier jedoch noch schwächer besetzt: Nur 30% der Häemophiluspatienten sind hier zu finden, während von den gramnegativen Diplokokken fast der doppelte Prozentanteil in diesen Bereich fällt.

3) Veränderungen der Bewußtseinslage

Spezifischer als das Symptom "Fieber" sind Veränderungen der Bewußtseinslage bis hin zum Koma. Die leichteste Stufe psychischer Beeinträchtigung, Weinerlichkeit, Unruhe, "Quengeln" und "Knautschen" des Kindes, aber auch Wimmern oder Stöhnen fiel Eltern und Untersuchern im Durchschnitt bei etwa der Hälfte der Patienten auf. Mit 38% bzw. 35% am wenigsten wurde diese Feststellung bei Pneumokokken und den Fällen ohne Erregernachweis getroffen. Bei letzteren mag dies mit dem unspezifischen Charakter dieses Befundes zusammenhängen, der im Arztbrief als nicht nennenswert erachtet worden sein könnte - wie erwähnt, kommt ein großer Teil der Fälle ohne Erregernachweis von auswärtigen Kliniken.

Verwertbarer im Hinblick auf die Ursache der Beschwerden sind solche Schmerzenslaute wie "Stöhnen", "Wimmern" und "Grelles, schrilles Schreien". Bei Häemophilus konnten bei knapp der Hälfte der Patienten solche differenzierten Beobachtungen gemacht werden, während in der Gruppe ohne Erregernachweis nur einmal "Wimmern" des Patienten berichtet wird.

Fortschreitender Verlust des Bewußtseins führt im weiteren

zum Bild der Apathie, Somnolenz und Bewußtseinsstörung. In diesem Grade bewußtseinsgetrübt war ebenfalls rund die Hälfte der Patienten in den 4 Gruppen. Einzig bei Meningophilius-Patienten fand man über Dreiviertel der Kinder in einem derart beeinträchtigten Zustand. Die Angehörigen der Patienten sprachen von "Benommenheit", von "Schlappheit" und "Mattigkeit"; ihnen fiel auf, daß das Kind "nicht mehr richtig reagiert". Es ist "nicht mehr ganz klar" oder "es schläft viel". Vor allem bei der Meningophiliusgruppe findet sich oft die Angabe, das Kind "verdrehe oft die Augen". "Bewegungsarmut" wurde öfters bei der Aufnahmeuntersuchung notiert. Allerdings wurde auch das andere Verhalten extrem beobachtet: 2 Pneumokokkenpatienten waren nicht ansprechbar, schrieen schrill und waren "motorisch äußerst unruhig" ("tobten", "kaum zu halten"). Im Durchschnitt waren 20% der Kinder bereits soporös oder komatös, noch bevor die Diagnosestellung der Meningitis mittels Lp gelang. Addiert man diese Fälle mit schwerster cerebraler Funktionsbeeinträchtigung zu den Verläufen mit Apathie und Somnolenz unter den Erstsymptomen, so erhält man bei etwa Dreiviertel der Patienten Bewußtseinsstörungen verschiedener Schwere. Im Meningophilius-Kollektiv beläuft sich diese Rate hier sogar auf über 90% (vgl. Abbildung N^o 5, S. 35). Bei den Meningokokkenfällen beruhte die cerebrale Symptomatik nicht nur auf dem meningitischen Geschehen. 3 der bewußtlosen Patienten erlitten einen Kreislaufschock, 2 von diesen hatten petechiale Hautblutungen. Ein vierter Patient, der im Schockzustand mit Petechien zur Aufnahme kam, war noch ansprechbar.

4) Erbrechen

Fast die gleiche Häufigkeit wie die Bewußtseinsstörung hat ein weiteres Meningitissymptom: Als Folge des gesteigerten Hirndrucks oder durch direkte entzündliche Reizung des Brechzentrums kam es bei etwa 70% der Patienten noch vor Diagnosestellung zu Erbrechen. Die Häufigkeit dieses Symptoms reicht von 62% bei an Pneumokokken- bis zu über 80% bei an Meningokokkenmeningitis Erkrankten. Bei 3 weiteren Pneumo-

kokken-Patienten ohne Emesis war den Eltern die Appetitlosigkeit der Kinder aufgefallen.

5) Überempfindlichkeit gegenüber Sinnesreizen

Während die Angaben über Erbrechen fast nur von den Angehörigen der Patienten stammen, wurde das nächsthäufige Meningitissymptom, die Überempfindlichkeit der Patienten gegenüber Sinnesreizen, in der Mehrheit der Fälle erst bei Klinikaufnahme verzeichnet. Bei Meningokokken und Hämophilus fiel die erhöhte Empfindlichkeit noch zuhause in 8 bzw. 3 Fällen auf, während dieses Meningitiszeichen bei der nachfolgenden Klinikaufnahme 15 bzw. 6mal registriert wurde. In der Pneumokokken- und "ohne Erregernachweis"-Gruppe fand sich dieses Symptom vor der Klinikaufnahme jeweils 6mal und war bei der Aufnahmeuntersuchung mit 6 bzw. 5 Fällen gleich häufig anzutreffen.

Bei fast allen diesen Patienten richtete sich die Überempfindlichkeit gegen Berührungsreize. Lediglich bei den Meningokokken- und Pneumokokkenerkrankten empfanden jeweils 2 Patienten zusätzlich helles Licht sowie laute Geräusche als unangenehm bis schmerzhaft. Ein weiteres Kind aus der letztgenannten Erregergruppe hatte keine taktile Hyperästhesie, sondern war ausschließlich helligkeitsüberempfindlich. Insgesamt rangierte das Symptom "Überempfindlichkeit" in den Gruppen mit positivem Erregernachweis zwischen gut einem Drittel bei Meningokokken bis zu knapp zwei Dritteln bei Hämophilus (vgl. Abbildung N^o 5, S. 35).

6) Exantheme

In der Häufigkeit der Symptome an nächster Stelle folgen Hautveränderungen, die in der Krankheitsperiode vor der Diagnosstellung auftraten. Bei etwa der Hälfte aller Fälle mit bekanntem Erreger konnte ein Hautbefund erhoben werden. Verschiedene Typen von Effloreszenzen wurden beobachtet: Petechien fanden sich in 15 Fällen, wobei 12mal die kulturelle und mikroskopische Untersuchung Meningokokken als Erreger

erbrachte. Es besteht kein Zweifel, daß in den restlichen 3 Fällen mit Hautblutungen ebenfalls eine Meningokokkensepsis und -meningitis vorlag. Somit erhielt man diesen bezüglich des Erregers hochsignifikanten Befund bei über einem Drittel aller erkannten Meningokokkenmeningitiden.

Der Ausschlag eines Pneumokokkenpatienten wurde als "tache cerebrales" gewertet, bei einem anderen Kind dieser Erregergruppe fiel ein roter Dermographismus besonders auf.

In 3 Fällen bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Herpes labialis - 2mal wurden bei diesen Pneumokokken (Alter der Patienten: 11 und 14J), einmal Hämophilus (Alter: 5J) als Erreger gefunden. Unter der Therapie brachen in der Folge noch bei je 2 weiteren Pneumokokken-(8M und 6J alt) und Meningokokkenpatienten (4J und 14J) Herpesbläschen auf, so daß insgesamt die Infektion mit *Diplococcus pneumoniae* 4mal, die Erkrankung an *Neisseria meningitidis* und *H. influenzae* 2mal bzw. einmal mit einer Aktivierung des Herpesvirus einhergingen. In der "ohne Erregernachweis"-Gruppe entwickelte sich bei 2 Kindern (2J und 7J alt) im Krankheitsverlauf ein Herpes.

Kein Exanthem im strengen Sinn sind die beobachteten Hautzeichen der Sepsis und des Schocks: Bei insgesamt 28 der 109 Patienten fand man blaßgraue, marmorierte Haut, waren die Extremitäten kühl oder bestanden Cyanosen.

7) Cerebrale Krampfanfälle

Viel stärker auf die zugrundeliegende Erkrankung lenkte das Auftreten von Krämpfen den Blick des Arztes. Mit 10 bzw. 3 Patienten mit Konvulsionen hatte dieses Symptom bei Meningokokken und Hämophiluspatienten die größte relative Häufigkeit. In der Gruppe ohne Erregernachweis und bei Pneumokokken krampften 15% bzw. 14% der Kinder (vgl. Abbildung N^o 6, S. 36 und Tabelle N^o 3, S. 52). Zusätzlich wurde bei einem *Neisseria*- und 2 Pneumokokkenfällen Krampfbereitschaft festgestellt. Ein 12. Meningokokkenpatient zeigte Zuckungen und ausfahrende Bewegungen, deren neurologische Klassifizierung jedoch offen blieb. Wie oben geschildert, trat im Fall eines 11-jährigen Mädchens ohne Erregernachweis bei der Aufnahme zusätzlich zu tonisch-klonischen Anfällen auch ein Blickkrampf auf.

(Kbl.: 1890/72).

8) Kopfschmerzen

9) Fontanelle gespannt oder vorgewölbt

Die nächsten beiden meningitischen Symptome kamen, bezogen auf die gesamte Patientenzahl, relativ selten vor, weil sie bestimmte Altersstufen zur Voraussetzung haben. Das älteste Kind mit gespannter Fontanelle war 13 Monate alt, die jüngsten Patienten, die über Kopfschmerzen klagten, waren 3 Jahre. Bei einem einzigen Kleinkind mit Meningokokken als Erreger konnte man die Beschwerden aus dem Verhalten erschließen: Der Mutter war aufgefallen, daß ihr 18 Monate alter Sohn sich so oft an den Kopf griff.

Das Symptom "Kopfschmerz" fand sich in den Krankenblättern etwas öfter (27% in allen 4 Gruppen des Diagrammes N^o 6 zusammen) als die Wahrnehmung einer gespannten oder vorgewölbten Fontanelle (18%).

Trotzdem waren Abweichungen von der normalen Fontanellenform und -spannung bei Säuglingen eine der bedeutendsten Krankheitszeichen: Von 14 Kindern mit Meningokokkenmeningitis im 1. Lebensjahr war bei 9 der Fontanellenbefund positiv, bei Pneumokokken in 4 Fällen von 9 Säuglingen, bei Häemophilus in 2 von 4 und schließlich in der "ohne Erregernachweis"-Gruppe noch bei 5 von 14. Insgesamt war die Fontanelle somit bei 49% dieser Säuglinge auffällig.

Eine weitere Manifestation eines erhöhten Hirndrucks trug endlich noch bei einem Fall ohne Keimdiagnose zur Erkennung der Erkrankung bei: Ein 3 Monate alter Junge fiel unter anderem auf durch das schnelle Wachstum seines Kopfumfangs. Die Meningitis endete hier letal. (Kbl.: 899/70).

10) Reflex- und Tonusveränderungen

Als Folge der Meningitis waren bei einem Teil der Patienten eine Reihe pathologischer neurologischer Veränderungen festzustellen. An erster Stelle sind ein normabweichender Status

der Muskeleigenreflexe (MER) und des Muskeltonus zu nennen. Wie aus Diagramm N^o 7 (vgl. S. 36) hervorgeht, waren die Resultate sehr uneinheitlich. Reflex- und Tonusveränderungen hielten sich ungefähr die Waage. In 5 Fällen verliefen die Abweichungen von der Norm bei MER und Tonus gleichsinnig; bei der Aufnahmeuntersuchung eines 3 Monate alten Mädchens mit Pneumokokkenmeningitis fand man jedoch bei erhöhtem Muskeltonus abgeschwächte Reflexe (Rigor?). Bei Meningokokken waren solche neurologischen Veränderungen nur halb so häufig zu verzeichnen wie bei Pneumokokken und Hämophilus.

11) Nervenausfälle

Die Rate weitergehender neurologischer Störungen lag beim Influenza-Bakterium ebenfalls deutlich über jener der Meningokokken und auch der Pneumokokken (vgl. Abbildung N^o 7 S. 36). Bei 10 von insgesamt 109 Fällen der hier betrachteten Patienten fand man vor der ersten Lp eine "träge" Pupillenlichtreaktion, bei weiteren 3 Kindern waren die Pupillen bei Klinikaufnahme lichtstarr.

Die neurologische Augenuntersuchung ergab zum Teil noch weitere Befunde, die als Ausdruck einer cerebralen Schädigung durch eine Meningoencephalitis gedoutet werden können. Jeweils 2 Patienten fielen mit Anisocorie, mit Nystagmus und mit Ausfällen der motorischen Hirnnerven bei Klinikaufnahme auf.

Im Fall eines 3 Jahre alten Jungen, bei dem der Meningokokkenverdacht nicht verifiziert werden konnte (Kbl.: 613/70), war die bei Diagnosestellung bestehende Pupillendifferenz, verbunden mit einer nur langsamen Lichtreaktion, schlaffem Muskeltonus und schwer auslösbaren Reflexen, kein signum mali ominis. Bei Entlassung war lediglich noch im EMG eine leichte Allgemeinstörung nachzuweisen.

Nystagmus, ausgelöst durch die Schädigung des Vestibularisystems, scheint ein prognostisch eher ungünstiges Zeichen zu sein. Partieller Gehörausfall, Sensibilitäts- und Koordinationsstörungen resultierten bei einem 11-jährigen Meningokokkenpatienten mit diesem Symptom bei Klinikaufnahme (siehe oben: 1133/73, S. 19). Das weitere Kind mit Augenzittern vor

der Diagnosestellung war ein 6 Monate alter Säugling, der zuhause nur durch Appetitlosigkeit und Erbrechen, Fieber, Apathie sowie durch den Umstand, daß er sich "teilweise ganz steif" machte, aufgefallen war. (Kbl.: 1144/69). Bereits am Tag nach der Diagnose verstarb der kleine Patient nach akuter Verschlechterung im zentralen Herz- und Atemstillstand, der Erreger konnte nicht nachgewiesen werden.

Ausfälle von motorischen Hirnnerven fanden sich bei einem 11 Jahre alten Mädchen sowie einem 11 Monate alten Jungen. Wie beschrieben (siehe oben: Kbl.: 1890/72, S.18) trat die Facialisparesie des Mädchens ohne Erregernachweis nur passager auf.

Kbl: 4288/74: Weniger günstig hingegen war der Ausgang im Fall eines 11 Monate alten Säuglings, der bereits mit strabismus convergens zur Aufnahme kam. Die Erkrankung begann hier zuhause mit Fieber und Appetitlosigkeit, das Kind war weinerlich und dyspnoisch. Bei der Aufnahme in einer auswärtigen Klinik fiel außer der Abducensparese neurologisch die Ataxie des Kindes auf. Es saß nur noch unsicher, nachdem es früher bereits gelaufen war. Zusätzlich fand man eine Bronchopneumonie. Erreger der Meningitis war H.influenzae. Die Abducensparese bildete sich hier nicht zurück, sondern bestand noch bei Entlassung. Ein mittelgradiger Hydrocephalus internus mit Durchmesser des 3. Ventrikels von 10mm zeigte ebenfalls keine Rückbildungstendenz.

Dieser Bericht ist auch insofern interessant, als hier bei Klinikaufnahme als weiteres neurologisches Symptom eine Ataxie beobachtet wurde, die auch als Defekt im Anschluß an das akute Meningitisstadium Bedeutung besitzt. Als Ursache ist der Hydrocephalus internus zu diskutieren.

In noch 3 weiteren Fällen fand man dieses Krankheitszeichen vor der Diagnosestellung. Sowohl ein 4-jähriger Pneumokokkenpatient als auch ein 2-jähriges Mädchen (kein Erregernachweis) fielen durch ihren schwankenden Gang auf. Außer Krämpfen in den ersten 4 Tagen nach Klinikaufnahme beim erstgenannten sowie einer leichten Ventrikelerweiterung im anderen Fall traten hier jedoch keine Komplikationen auf.

Kbl.1458/71: Schließlich "torkelte" eine knapp $1\frac{1}{2}$ -jährige Meningokokkenpatientin bei der Aufnahmeuntersuchung im Sitzen hin und her. Ihre Kopfkontrolle war stark vermindert. Außer durch Nackensteifigkeit, Berührungsüberempfindlichkeit und gesteigerte Reflexe bei erniedrigtem Muskeltonus fiel dieses kleine Mädchen zusätzlich durch Dyspnoe mit Nasenflügelatmung auf. Die Erkrankung verlief glimpflich. Bis auf einen mittelgradigen Hydrocephalus internus im ECHO fanden sich hier bei Entlassung keine pathologischen Befunde.

12) Auffällige Atmung:

Das hier aufgefallene Symptom einer Atemnot findet sich wiederholt in den Beobachtungen von Angehörigen und untersuchendem Arzt. Pathogenetisch kann eine Liquoracidose zugrunde liegen. Vor allem bei Säuglingen und jungen Kleinkindern traf man auffällige Respiration im Sinne einer Dyspnoe oder Tachypnoe an. Ein 5 Monate alter Patient hatte thoracale juguläre Einziehungen bei der Atmung (Kbl. N^o 2466/67).

Von den insgesamt 9 Patienten mit Tachypnoe waren 5 Säuglinge, ein sechster hatte das erste Lebensjahr soeben vollendet, das älteste Kind war $2\frac{1}{2}$ Jahre alt. 5 weitere Patienten fielen durch stöhnende Atmung auf.

13) Abdominale Symptome

Weniger augenscheinlich in Zusammenhang mit der Meningitis steht das Auftreten einer abdominalen Symptomatik. So klagten einige Kinder über Bauchschmerzen, andere boten mit Durchfällen und Erbrechen Zeichen einer Gastroenteritis. Die Gesamthäufigkeit dieser Symptome lag in den 4 Gruppen zusammen bei 11%. (vgl. Abbildung N^o 7, S. 36).

Kbl.1682/74: Es wurde ein Meningokokkenpatient im Alter von $2\frac{3}{4}$ Jahren am 3. Krankheitstag in eine auswärtige Kinderklinik gebracht, nachdem er am ersten Tag auf 40°C auffieberte und zunehmend weinerlich und unruhig wurde. Die Einweisungsdiagnose lautete auf "Dysenterie und Intoxikation". Bei der Aufnahmeuntersuchung fand man dann deutlichen Meningismus.

Als Komplikation trat in diesem Fall eine beidseitige Taubheit auf.

Besonders gut dokumentiert, da die Symptomatik sich erst in der Erlanger Kinderklinik entwickelte, ist eine Pneumokokkenmeningitis mit Durchfällen.

Kbl.1763/70: Ein 3 Jahre altes Mädchen bekam zuhause $39,5^{\circ}\text{C}$ Fieber, klagte wimmernd über Bauchschmerzen und war appetitlos. Der Mutter fiel außerdem die starke Diurese des Kindes auf. In der Klinik führte man trotz unsicherer meningitischer Zeichen eine Lp durch, bei der nur 1 Zelle/ mm^3 , eine Eiweißkonzentration von 0,5 Kafka-Einheiten und ein Liquorzucker von 45 mg% gefunden wurde. Die bei Aufnahme diagnostizierte Gastroenteritis verschlechterte sich bis zur Prätoxikose. Einen Tag später kam zur Bewußtseinsstörung des Kindes deutlicher Meningismus hinzu. Eine erneute Lp erbrachte jetzt eine Glucosekonzentration von 79 mg%, das Liquorprotein erreichte 1 Kafka-Einheit, die Leukozyten betrugen jetzt jedoch 300 Zellen/ mm^3 . Zusätzlich zum Pneumokokken-Nachweis in dieser Liquorprobe gelang die Anzüchtung der grampositiven Diplokokken nun auch noch aus dem ersten Lumbalpunktat mit den normalen Liquorwerten. Die Enteritiszeichen jedoch waren bis zum Leukozytenanstieg im Liquor unter Diät sowie Colistin- und Mexaform-Therapie abgeklungen. Die Meningitis heilte komplikationsfrei ab.

Ob die abdominalen Schmerzen Ausdruck einer allgemeinen Berührungsempfindlichkeit waren oder von der Enteritis herrührten, oder durch beides zusammen ihre Heftigkeit erhielten (wie wohl in oben geschildertem Fall) bleibt ungeklärt..

Außer in diesem Fall kamen auch noch bei 6 weiteren Kindern Bauchschmerzen vor. Ihr Auftreten war teilweise exakt in den zeitlichen Ablauf der Prodromalerscheinungen eingegliedert. Besonders eindrucksvoll war dies bei einem weiteren Pneumokokkenpatienten, bei dem die Meningitis so akut in Erscheinung trat, daß noch am ersten Tag die Diagnose feststand.

Kbl.3146/74: Die knapp 7-jährige bekam am Morgen einen Schüttelfrost. Gleichzeitig klagte sie über Kopfschmerzen. Als nächstes Symptom traten schon die Bauchschmerzen hinzu. Sie erbrach wenig später laufend, dann war sie vorübergehend nicht mehr ansprechbar, ihr ganzer Körper steif. Trotz oder auch wegen dieses fulminanten Krankheitsbeginns war die Heilung vollständig - man fand keine Defekte bei Entlassung.

Einen tragischen Ausgang nahm dagegen die Hirnhautentzündung bei einem 4¹/₂-jährigen (kein Erregernachweis; Kbl.: 3413/69). Die Beschwerden hatten am ersten Tag mit 39°C Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel sowie Bauchschmerzen begonnen. Diese Symptome verschlimmerten sich weiter und standen deutlich im Vordergrund, Erbrechen trat eine Woche später auf. Selbst nach weiteren 8 Tagen jedoch, als der Junge in die Klinik eingewiesen wurde, bestand nur undeutlicher Meningismus. Die Diagnose gelang zu spät, der Patient konnte nicht mehr gerettet werden.

Kbl.4866/75: Schließlich sei ein letzter Fall geschildert, bei dem ähnliche Symptome zunächst zu einer überraschenden Fehldiagnose geführt hatten. Die Meningokokkenmeningitis äußerte sich bei der 4¹/₂-jährigen Patientin am ersten Tag mit Erbrechen und mit für "Appendizitis typischen Bauchsymptomen". Am darauffolgenden Tag traten Apathie und Krampfbereitschaft sowie 40°C Fieber hinzu, so daß der Hausarzt das Mädchen in eine auswärtige Klinik wegen Appendizitisverdachts einwies. Dort wurde die Appendektomie überaus zügig in die Wege geleitet. Nachdem bereits eine Dilaudid-Atropin-Prämedikation in die Wege geleitet worden war, veranlaßten die zunehmend deutlicher werdende Nackensteifigkeit, ein Sekunden dauernder tonisch-klonischer Krampfanfall sowie der soporöse Bewußtseinszustand die behandelnden Ärzte jedoch, zunächst lumbal zu punktieren. Man fand 107 Zellen/mm³ und verlegte das Kind sofort an die Erlanger Kinderklinik. Dort trat in den ersten 4 Tagen noch einmal ein Anfall auf, in der Folge heilte die Meningitis ohne weitere Komplikationen aus.

Über die auf eine Meningitis hinweisenden Symptome hinaus wurden häufig noch weitere Befunde erhoben und Nebendiagnosen gestellt. Der am häufigsten erhobene Nebebefund war die Rötung von Rachen und Tonsillen, ein Hinweis auf die wichtigste Eintrittsstelle der Erreger in den Organismus. Über die Hälfte der Meningokokken- sowie etwa ein Drittel der Pneumokokken- und Hämophiluspatienten hatten eine Angina. Bei je einem Patienten aus diesen 3 Erregergruppen waren die Mandeln eitrig und hatten Stippchen.

Als weitere Zeichen einer Infektionskrankheit fielen Husten und Schnupfen auf.

Ebenfalls nur Mutmaßungen über einen Zusammenhang mit der Hirnhautentzündung konnten angestellt werden in den Fällen mit besonders schlechtem Pflegezustand oder dystrophem Allgemeinzustand. 3mal hatte der untersuchende Arzt diese Beobachtung vermerkt. Bei 2 Patienten war weiterhin roter Rachen bzw. Brummen über den Lungen festgestellt worden.

Während nur jeder 10. Meningokokkenpatient Rasselgeräusche als Hinweis auf eine pulmonale Infektion aufwies, betrug die Häufigkeit dieses Auskultationsergebnisses bei Mäimophilusmeningitiden 30%. Bei einem Patienten der letztgenannten Gruppe wurde röntgenologisch eine Bronchopneumonie festgestellt. Es ist denkbar, daß die lungenpathogenen Influenzaviren beispielsweise von einer Infektion der Respirationsorgane aus über eine hämatogene Aussaat an die Hirnhäute gelangten.

Im Gegensatz zu solchen, neben dem Hauptleiden diagnostizierten Befunden seien hier im folgenden Erkrankungen genannt, die vor der Aufnahmeuntersuchung und Diagnose der Meningitis festgestellt und zum Teil auch behandelt worden waren.

Die Anamnese der Patienten lieferte wichtige Anstöße für die Richtung, die diagnostisch einzuschlagen war. In der Krankengeschichte der Kinder fanden sich unterschiedliche prädisponierende Faktoren, die das Vorliegen einer Meningitis mehr oder weniger wahrscheinlich machten oder pathogenetisch erklärten. Ein die Entstehung der Meningitis u.U. begünstigender Faktor war bei einigen Patienten, daß sie als Frühgeburt mit einem Geburtsgewicht unter 2500g auf die Welt gekommen waren. Es handelt sich um 2 Kinder ohne Erregernachweis, 4 und 6 Monate alt, sowie um einen Patienten mit Meningokokkenmeningitis, der im Alter von 7 Monaten erkrankte.

Während bei diesen dahingestellt bleibt, ob die Unreife bei der Geburt auf die Entstehung der Meningitis eine Auswirkung hatte, besteht daran im Fall des 2 Tage alten Pneumokokkenpatienten mit einem Geburtsgewicht von 2340g kein Zweifel. (Kbl.: 1457/72).

Nicht in engem Zusammenhang speziell mit einer Meningitis zu

sehen, waren die Rekonvaleszenz nach Erkrankungen oder Operationen. So entstand bei einem Säugling die Hirnhautentzündung im Anschluß an eine Nierenbeckenplastik-Operation (Kbl.: 12/71), möglicherweise auf dem Weg über eine hämatogene Streuung.

Vermutlich ebenfalls unter Mitwirkung einer vorübergehenden Abwehrschwäche traten die Meningitiden in der Folge von anderen Infekten auf. 2 Kleinkinder mit Meningokokkenmeningitis hatten nur 2 bis 3 Tage vor dem akuten Meningitisbeginn eine Gastroenteritis durchgestanden. Ein H.influenzae-Patient im Vorschulalter wurde eingewiesen, der soeben die Windpocken gehabt hatte, und ein 6 Monate alter Säugling mußte ins Krankenhaus, nachdem er erst eine Woche zuvor nach Keuchhusten mit Bronchopneumonie hatte entlassen werden können (Kbl.: 1144/69). 3 Kinder kamen in die Universitätskinderklinik, nachdem kurz vorher bei ihnen eine Bronchitis festgestellt worden war. Eine kurz vorher überstandene Grippe wurde in 8 Fällen angegeben, bei 2 Patienten ging diese einher mit einer Mittelohrentzündung. Ein weiteres Kind schließlich erkrankte an Meningokokkenmeningitis, nachdem es knapp eine Woche zuvor ebenfalls wegen Otitis media in Behandlung war (Kbl.: 807/67).

Im Gegensatz zu diesen Fällen, in denen die vorhergegangene Erkrankung bereits vollständig oder teilweise ausgeheilt war, fand sich bei 3 weiteren Patienten noch zum Zeitpunkt der Meningitisdiagnose jeweils eine schon vorher erkannte akute Sinusitis. Die Meningitisätiologie konnte bei 2 Kindern nicht geklärt werden, bei dem dritten Patienten gelang der Meningokokkennachweis.

Zumindest in den beiden Fällen ohne Erregernachweis waren die diagnostizierte Otitis media bzw. Pansinusitis mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit der Ursprung der Meningitis: Bei einem 10 Jahre alten Mädchen kam es erst nach der Mastoidektomie zum endgültigen Rückgang der Pleozytose im Liquor, nachdem bei 3 Lps innerhalb von 5 Tagen jedesmal über 1000 Zellen pro mm³ gefunden worden waren (Kbl.: 1865/75). Auch bei dem 8^{1/2} Jahre alten Kind mit Pansinusitis mußten zunächst in der HNO-Klinik Erlangen die Nebenhöhlen operativ bereinigt werden, ehe die Meningitis erfolgreich behandelt werden konnte (Kbl.: 3871/73).

Bei weiteren 4 Patienten erbrachte erst die Aufnahmeuntersuchung in Erlangen die Nebendiagnosen "Otitis media" oder "Sinusitis maxillaris". Insgesamt hatten damit 7 der 109 Patienten (6%) zu Beginn der Meningitis eine Entzündung im Nebenhöhlenbereich.

Sowohl bei einer Meningokokken- als auch bei einer Pneumokokkenmeningitis bestand ein Zustand nach Milzexstirpation als prädisponierender Faktor. Einmal hatten eine hämolytische Anämie, im anderen Fall die Folgen eines Verkehrsunfalls die Indikation für diesen Eingriff gebildet.

Deutlich die Hauptursache in der Meningitisentstehung war die immunologische Schwäche auch bei einem 16-jährigen Jungen:

Kbl.2363/77: Dieser litt an einer akuten lymphatischen Leukämie und bekam zur Prophylaxe einer Meningitis leucämica Methotrexat intrathekal. Daß der nicht nachgewiesene Erreger bei der Applikation dieses Zytostatikums in die Meningen eingeschleppt worden war, scheint deshalb unwahrscheinlich, weil erst 3 Wochen nach der letzten Gabe die Meningitis entstand.
40°C Fieber und Kopfschmerzen des Patienten veranlaßten die 1. Lp, die 820 Zellen/mm³, ausschließ-
lich Granulozyten und keine Lymphoblasten, ergab.
Unter Totocillin-Refobacin-Therapie fand man nach 3 Wochen nur noch 34 Zellen im Liquor, von denen bereits 30 wieder Lymphoblasten waren.
Weitere Defekte über die schwere, durch sein Hauptleiden bedingte Vorschädigung hinaus traten bei dem weitgehend tauben und blinden Jungen nicht auf.

Bekannt ist auch das gehäufte Auftreten von Meningitiden in der Folge eines Traumas, ohne daß Verletzungen der Dura nachweisbar wären. Bei insgesamt 5 Fällen, 2 Pneumokokkenmeningitiden, einer Erkrankung mit Meningokokken sowie bei 2 Meningitiden ohne Erregernachweis, fand sich anamnestisch die Angabe eines Unfalls.

So war ein 14-jähriges Mädchen 1 Monat vor Ausbruch der Meningitis mit dem Fahrrad verunglückt. Seit dieser Zeit klagte es wiederholt über Kopfschmerzen bis sich akut die Meningitis entwickelte (Kbl.: 1420/68). Ein knapp 6-jähriger Patient mit Meningokokkenverdacht (Kbl.: 2564/69) war ebenfalls vom Fahrrad gestürzt und hatte sich eine Commotio cerebri zugezogen.

6 Tage später traten dann Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen und Nackensteifigkeit auf.

Etwa die gleiche Zeitspanne zwischen Schädeltrauma und ersten Meningitissymptomen bestand auch bei einem 4-jährigen. (Kbl.: 3413/69). Bei den beiden Pneumokokkenpatienten, jeweils 4 Jahre alt, begannen die Meningitissymptome bereits am folgenden Tag nach dem Sturztrauma. Auch hier blieb die Suche nach einer etwaigen Liquorfistel negativ. (Kbl.: 3314/72; Kbl.: 3066/72, vgl. S. 17).

Schließlich sei eine weitere mögliche Disposition am Beispiel eines Meningokokkenfalles geschildert:

Kbl.3332/69: Ein 9-jähriger Junge kam durchnäßt nach Hause und fröstelte. Am nächsten Tag erbrach er sich. Darüberhinaus klagte er über Rückenschmerzen. Bis Mittag hatten sich Kopfschmerzen eingestellt. Der Mutter fiel zunehmende Bewußtseins-trübung auf, ihr Sohn wurde zusehends schläfriger, war dann nicht mehr ansprechbar, er warf einen Tisch um. Um 13 Uhr erlitt er unter Schreien einen Krampfanfall, was sich auf dem Transport ins Krankenhaus wiederholte. Bei Klinikaufnahme war er bewußtlos. Der Schüler wurde nach 26 Tagen Krankenhausaufenthalt ohne Defekte geheilt nach Hause entlassen.

Besonders gefährdet hinsichtlich der Entstehung einer Meningitis sind Patienten mit Mißbildungen des Rückenmarkkanals im Sinne einer Spina bifida sowie Kinder, bei denen neurochirurgische Eingriffe im Bereich der Hirnhäute durchgeführt worden waren.

So war bei einem 9 Monate alten weiblichen Säugling eine Meningomyelocele mit lumbaler Liquorfistel der Ausgangspunkt der Hirnhautentzündung (Kbl.: 2700/70). Ein 4 Monate alter Junge erkrankte akut an Meningitis, nachdem 3 Tage zuvor wegen eines angeborenen Hydrocephalus internus bei ihm eine Pneumencephalographie durchgeführt worden war (Kbl.: 2950/70). Ein 2³/₄ Jahre alter Patient mit Spitz-Holter-Ventil wurde mit H.influenzae-Meningitis in die Kinderklinik eingewiesen (Kbl.: 3432/67). Schließlich erkrankte ein Junge 2mal im Abstand von 4 Jahren an Pneumokokkenmeningitis, bei dem in der Anamnese die Operation einer Liquorfistel bekannt war (Kbl.: 4772/74).

Nimmt man die 3 Fälle mit Behebung einer Liquorfistel im Anschluß an die Meningitisheilung hinzu, so lag knapp einem Viertel aller Meningitiden mit Pneumokokken als Erreger nachweislich eine Duraundichte zugrunde. Bei 3 der 5 Fälle mit Defekt des Durasackes entwickelte sich mehrmals eine eitrige Meningitis, doch war der Nachweis der Liquorfistel entweder nicht gelungen, oder die Fisteloperation hatte keinen dauerhaften Erfolg.

Auch in der Gruppe ohne Erregernachweis findet sich ein Kind, das innerhalb von 4 Jahren 2mal mit Meningitis in die Universitätskinderklinik eingeliefert werden mußte; eine Liquorfistel als Eintrittspforte konnte hier jedoch nicht nachgewiesen werden (Kbl.: 2456/72).

Schließlich ist zu jenen Fällen mit anamnestisch begründetem, hohen Meningitisrisiko noch der Ausbruch von durch Meningokokken hervorgerufener Hirnhautentzündung unter den Kindern eines Verwandtenkreises zu zählen. Innerhalb einer Woche erkrankten ein 2¹/₂ Jahre alter Junge, dessen 9 Monate alter Bruder sowie 2 Vettern und eine Base im Alter zwischen 3 und 7 Jahren. Trotz massiver Antibiotika-Prophylaxe mit Tetrazyklin- und Penicillin-Präparaten hatte die epidemische Ausbreitung der Meningitis nicht verhindert werden können (Kbl.: 2761/67; 2785/67; 2795/67; 2822/67; 2823/67).

Abbildung N^o 4

SYMPTOME DER EITRIGEN MENINGITIS BEI PATIENTEN.
VORWIEGEND ÄLTER ALS 2 MONATE

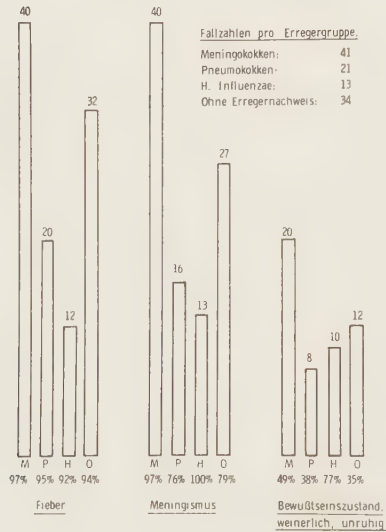


Abbildung N^o 5

SYMPTOME DER EITRIGEN MENINGITIS BEI PATIENTEN
VORWIEGEND ÄLTER ALS 2 MONATE

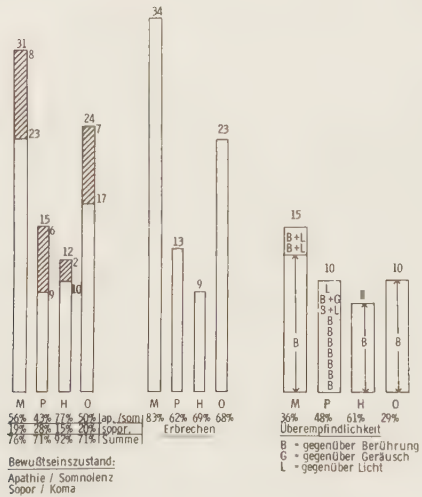


Abbildung N^o 6

SYMPTOME DER EITRIGEN MENINGITIS BEI PATIENTEN

VORWIEGEND ÄLTER ALS 2 MONATE

- P = Petechien
E = Exanthem
S = Schockzeichen (blaß, grau, marmoriert, cyanotisch, kühl)
Tc = Tache cerebrales
Hl = Herpes labialis

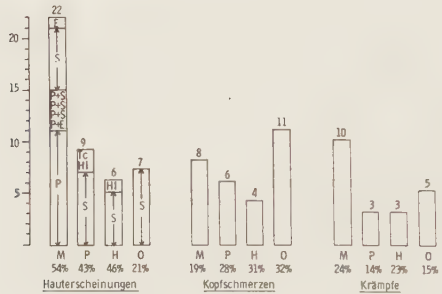
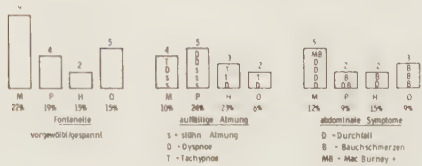


Abbildung N^o 7

SYMPTOME DER EITRIGEN MENINGITIS BEI PATIENTEN VORWIEGEND ÄLTER ALS 2 MONATE



- TR = Tonussteigerung/ minderung
Rtr = Reflexsteigerung/ minderung

- VIII = Abducens-Facialisparese
dL = keine Pupillensichtreaktion
L = verzögerte Pupillensichtreaktion
N = Nyktismus
Al = Alaster
An = Anisocorie



et hier nur von insgesamt
12 H. Inl. - Patienten ngl. Text

Komplikationen - Methoden der Erfassung und Bewertung

Bei einem großen Teil der überlebenden Meningitispatienten kam es im Verlauf des Klinikaufenthalts zu verschiedenen Defekten und Komplikationen.

Als einheitlicher Zeitpunkt für die Feststellung etwaiger Komplikationen wurde der Termin der Entlassung aus der Kinderklinik Erlangen nach Hause gewählt, bei wenigen Patienten mit schwersten meningitisbedingten Schädigungen auch der Termin der Rückverlegung an das überweisende Krankenhaus. In diesen Fällen war kurzfristig keine Besserung des Zustandsbildes zu erwarten, der weitere Klinikaufenthalt hatte nur pflegerische Gründe. Bei den Angaben über die Häufigkeiten des Auftretens von Defektheilungen oder von letalen Verläufen handelt es sich somit um "frühe" Komplikationsraten und um "Frühletalitätsziffern". Im weiteren Verlauf kam es bei manchen Patienten zu guten Heilungserfolgen, so daß anfängliche Komplikationen später nicht mehr nachweisbar waren, etwa bei leichten Ventrikelerweiterungen; andere Kinder dagegen verschlechterten sich, entwickelten z.B. Symptome einer Zerebralparese.

So wurde nur der jeweils letzte EEG- und ECHO-Befund vor Entlassung für die Entscheidung über eine Defektheilung herangezogen. Im Verlauf vorübergehend erhaltene pathologische Kurven und Werte zählten nicht als Komplikation, wenn später ein Normalbefund erhoben werden konnte.

Analog wurde für den klinischen Heilungszustand nur das Ergebnis der abschließenden Entlassungsuntersuchung zugrundegelegt. Im Gegensatz zu diesen, bei Entlassung konstatierten Defekten wurde darüberhinaus eine Reihe weiterer Beeinträchtigungen des Patienten in der Zeit nach Diagnosestellung ebenfalls als Komplikation gewertet.

Hierzu zählen Krampfanfälle nach der 1. Lp sowie die Entstehung von Subduralergüssen oder intracerebralen Abszessen. Insgesamt ergibt sich folgendes Spektrum der Komplikationen:

A) mit Sonderuntersuchungen erfaßte Komplikationen:

- Hydrocephalus internus einschließlich Ventilimplantation
Ventrikelerweiterung, wenn Durchmesser des 3. Ventrikels größer als 6 mm oder Seitenventrikelerweiterung
- pathologische EEG-Veränderungen
- Subduralergüsse
- Abszeß

B) mit klinischer Untersuchung und Beobachtung erfaßte Komplikationen:

- Krämpfe
- Hirnnervenausfälle
- spastische Symptome
- Tremor und Ataxie

Darüberhinaus wurde in mehreren Fällen eine geistige und statomotorische Retardierung zum Zeitpunkt der Entlassung festgestellt. Es war jedoch nicht möglich, etwaige Rückstände auf eine altersgemäße Entwicklung unter die Komplikationen mit einzubeziehen, da Untersuchungen in dieser Richtung nur selten durchgeführt worden waren. Zudem wäre die Frage, inwieweit sind Leistungsdefizite meningitisbedingt, aus den Krankenblättern nicht zu beantworten. Schließlich finden sich Retardierungen bei verschiedenen Altersgruppen, so daß ein Vergleich untereinander eher fragwürdig wäre.

Doch auch die anderen Untersuchungen, speziell EEG und ECHO, wurden nicht regelmäßig bei allen Patienten durchgeführt, so daß die Bewertung der Ergebnisse problematisch wird. So wurde nur bei 75 der 104 überlebenden Patienten in der Gruppe, älter als 2 Monate, ein Echoencephalogramm angefertigt und sogar nur bei 48 ein EEG geschrieben. Es versteht sich, daß diese Untersuchungen vor allem bei Kindern mit dem Verdacht auf Komplikationen durchgeführt wurden, während bei klinisch unauffälligen ohne Hinweis auf Defektheilung eher verzichtet wurde. Bei den erhaltenen Komplikationsraten ist deshalb zu bedenken, daß die "wahre" absolute Häufigkeit mindestens ebenso hoch bzw. höher liegt, als aus den vorliegenden Ergebnissen errechnet wurde.

Bei den verschiedenen Untersuchungen wurde eine so weite Spanne von Resultaten vom Normalbefund bis hin zu schwer pathologischen Veränderungen erhalten, daß eine Untergliederung und gradmäßige Differenzierung der Komplikationen wünschenswert erschien. Verschiedentlich wurde eine solche Einteilung in leichtere und schwerwiegendere Befunde versucht, bei EEG- und bei ECHO-Untersuchungen sowie bei Krämpfen nach Diagnosestellung. Eine Klassifizierung von normabweichenden Ergebnissen schließt jedoch auch eine Reihe von Nachteilen ein: So ist die Klassenbildung in mehr oder weniger schwere Befunde willkürlich, z.B. bei ECHO-Ergebnissen orientiert am Durchmesser des 3. Ventrikels. Andere Parameter mußten außer Acht bleiben.

Die Zuordnung in die Klassen ist nicht immer völlig eindeutig, zumal der frühere Untersucher nicht wissen konnte, welche Teile seines Befundes etwa als Kriterien für eine spätere Einstufung herangezogen würden. Schließlich sind nicht alle Untersuchungsbefunde gleichermaßen vollständig und präzise.

Somit kann eine solche Differenzierung von Untersuchungsergebnissen die Zahlen über die Häufigkeit des jeweiligen Defektes nur näher beleuchten, jedoch nicht für sich alleine stehen. Die Angaben über die Komplikationsraten beziehen sich auf die Gesamtzahl der überlebenden Patienten.

Komplikationen - Fälle mit letalem Ausgang in der Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate

Die niedrigste Letalität hatte die Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate, mit einer Rate knapp unter 5%. So verstarben von den 41 Meningokokkenpatienten ein einziges Kind (Alter knapp 10 Jahre), von den 13 H.influenzae-Patienten ein Kind (Alter $3\frac{3}{4}$ Jahre) sowie 3 Kinder in der Gruppe ohne Erregernachweis (Alter 4 Monate, 6 Monate, $4\frac{1}{2}$ Jahre) an den Folgen der Meningitis. Alle 21 Pneumokokkenpatienten überlebten die Hirnhautentzündung.

Die Übersicht über diese 5 Fälle bei Patienten, älter als 2 Monate, ergibt keine Altersabhängigkeit des letalen Ausgangs der Meningitis (2 Säuglinge, 2 Kleinkinder, 1 Schulkind). Bei 2 Patienten ohne Erregernachweis wurde die Diagnose erst sehr spät, am 5. bzw. 16. Krankheitstag, gestellt (Kbl.: 899/70, Kbl.: 3413/69); dies trug vermutlich wesentlich dazu bei, daß die Meningitis nicht mehr unter Kontrolle gebracht werden konnte.

Diese beiden Kinder mit verspäteter erster Lp sowie der Hämophilus-Patient (Kbl.: 2778/69) entwickelten im Krankheitsverlauf schwere neurologische Defekte: In allen 3 Fällen bestand eine Spastik, 2 reagierten nur noch auf Schmerzreize, ein Kind hatte einen Strabismus divergens, der Hämophiluspatient eine Anisocorie bei lichtstarren Pupillen.

Alle diese Befunde sind Ausdruck einer schweren cerebralen Schädigung, bedingt durch die Meningoencephalitis.

Bei diesen 3 Kindern gelang es nicht, das Fortschreiten des Entzündungsgeschehens aufzuhalten. Der Verlauf der Liquorwerte ist gekennzeichnet durch multiple Wiederanstiege der Leukozytenkonzentrationen auf mehrere tausend Zellen/mm³.

Legt man die Zeitdauer des Überlebens zugrunde, so lassen sich die 5 Fälle in 2 Gruppen unterteilen. 2 Patienten (Kbl.: 1313/75, 1144/69) starben jeweils am 4. Tag nach Krankheitsbeginn; die Meningitis nahm bei ihnen einen fulminanten Verlauf. In beiden Fällen ergab die Sektion als Todesursache ein Hirnödem, das bei dem 6 Monate alten Kind (kein Erregernachweis) zur Temporalhernie mit Mittelhirnkompression, bei dem Meningokokkenpatienten

zur Einklemmung der Kleinhirntonsillen geführt hatte und damit zum Ausfall lebenswichtiger Zentren. Überdies fand man bei dem Meningokokkenfall eine Hirnsinusthrombose.

In den 3 anderen Fällen waren es die Folgen einer länger fortbestehenden Meningitis, die zum Tode führten. So verstarb der eine Säugling (kein Erregernachweis) 51 Tage nach Diagnosestellung an den Folgen des Hirndruckes, der sich aufgrund von Verklebungen in der Spitz-Holter Drainage entwickelt hatte. Der 4-jährige Knabe mit unbekannter Ätiologie verstarb am 76. Tag des Klinikaufenthalts nach der operativen Beseitigung eines Liquorstops; darüberhinaus war bei diesem Patienten ein intracerebraler Abszeß durch Punktion entleert worden. Schließlich war es auch bei dem 3 Jahre alten Hämophiluspatienten zur eitrigen Einschmelzung von Hirngewebe gekommen, die dann einen Monat nach Klinikaufnahme zum Tode führte.

Letalität bei den Erregern:

Meningokokken:	geheilt:	40	verstorben:	1 (2%)
Pneumokokken:	"	21	"	0
H.influenzae:	"	12	"	1 (8%)
ohne Erregernachweis:	"	31	"	3 (9%)
(älter als 2 Monate)				

Komplikationen bei geheilten Patienten, älter als 2 Monate

Durch den letalen Ausgang der Meningitis bei 5 Kindern reduziert sich die Zahl der Fälle mit mehr oder weniger gutem Heilungserfolg auf 104. Es bleiben somit 40 Meningokokkenpatienten, 21 Pneumokokkenfälle (unverändert), 12 H.influenzae-Meningitiden sowie 31 Patienten ohne Erregernachweis im Alter von mindestens 3 Monaten. Eine störungsfreie restitutio ad integrum unter den Überlebenden hatten 63% der Meningokokken- 38% der Pneumokokken- und 33% der H.influenzae-Patienten sowie 42% aus der Gruppe "ohne Erregernachweis".

1) Hydrocephalus

Die Hauptkomplikation der eitrigen Meningitiden ist der Hydrocephalus internus. Es wurde erst dann als pathologische Erweiterung des cerebralen Hohlraumsystems gewertet, wenn der Durchmesser des 3. Ventrikels 6mm überschritt oder eine Seitenventrikelerweiterung vorlag. Gab der Untersucher für den Durchmesser des 3. Ventrikels einen Bereich an, z.B. 7 - 9mm, so wurde die obere Grenze für die Einstufung zugrundegelegt.

Selbstverständlich ebenfalls als Komplikation wurde die Implantation eines ventriculo-atrialen shunts eingestuft. Alleinige Verschiebung des Mittelechos bis 2mm ohne zusätzliche Ventrikelerweiterung dagegen blieb unberücksichtigt.

Ein Hydrocephalus internus wurde festgestellt bei 12% der Meningokokkenpatienten, bei 25% der Pneumokokkenfälle und bei 55% der Kinder mit H.influenzae als Erreger. Die Gesamtzahl der zugrundeliegenden Hämophilusfälle beläuft sich dabei nur auf 11, da ein Patient bereits vor der Erkrankung ein Spitz-Holter Ventil hatte. In der Gruppe der Patienten ohne Erregernachweis hatten 42% bei Entlassung Ventrikelerweiterungen, Ursache hierfür dürfte der bedeutende Anteil an Patienten von auswärtigen Kliniken sein (vgl. S.142), die diese Kinder als "Problemfälle" an die Universitätskinderklinik überwiesen (vgl. Abbildung N^o 8 S. 51).

Allerdings wurde eine echoencephalographische Untersuchung nicht bei allen Patienten durchgeführt, sondern nur bei 75 der 104. Bei den restlichen 29 verzichtete man auf ein "Echo" vor allem aufgrund des guten klinischen Zustandes der Patienten, von denen bei 21 bis zur Entlassung keinerlei andere Komplikationen aufgetreten waren. Somit scheint die Annahme gerechtfertigt, daß hier schlimmstenfalls wenige leichte, sicher aber keine schweren Ventrikelerweiterungen der Diagnose entgingen.

Ein ähnliches Bild wie oben erhält man bei Betrachtung nur der schweren Ventrikelerweiterungen mit einem Durchmesser des 3. Ventrikels von mindestens 10mm und der Fälle mit Ventilimplantationen: Mit 7,5% und 5% schwersten Komplikationen weisen auch hier die Meningokokken und Pneumokokken die niedrigste Rate auf, während H.influenzae mit 36% deutlich an der Spitze liegt. Die Fälle ohne Erregernachweis nahmen mit 16% wieder eine Mittelposition ein.

Ebenfalls aus der Hämophilusgruppe stammt der einzige der 104 Patienten, ein knapp 2-jähriges Mädchen, dem eine Spitz-Holter-Drainage implantiert worden war. (Kbl.: 1232/67). Ein weiterer Patient mit ventriculo-atrialem Shunt verstarb am akuten Hirndruck infolge Verlegung des Abflußsystems (Kbl.: 899/70).

Das Mädchen mit Spitz-Holter-Drainage ist auch einer der 3 H. influenzae-Patienten, bei denen noch vor Entlassung pathologische EEG-Befunde erhoben wurden, und gehört zu den 6 Kindern aus der Gruppe der 104, bei denen das Hirnstrombild schwerpathologische Veränderungen aufwies.

2) EEG-Befunde

Anomalien im EEG waren seltener als pathologische ECHO-Befunde. Wie beim Hydrocephalus internus, so hatten auch hier die Meningokokkenpatienten bei Entlassung die wenigsten Komplikationen: Nur 3 von 18 Kindern hatten EEG-Veränderungen (7,5%). Bei den Pneumokokken- und Hämophilusfällen waren pathologische EEG-Veränderungen mit 19% bzw. 25% nicht nur etwa 3mal so häufig, hier fanden sich auch schwerwieendere Befunde. In der Gruppe ohne Erregernachweis zeigten noch mehr Patienten ein pathologisches

EEG als bei den Influenza-Fällen (vgl. Abbildung N^o 8, S.51). Wie beim Hydrocephalus internus, so wurde auch hier ein Versuch zur Differenzierung der EEG-Veränderungen in leichtere und schwerwiegendere Befunde unternommen. Als besonders gravierende Komplikationen wurden beim Hirnstrombild schwerpathologische Allgemeinveränderungen, Verlangsamungs- und Krampfherde eingestuft.

Das Ergebnis ist analog zu dem der Betrachtung der Ventrikel-erweiterungen. Meningokokken und Pneumokokken haben wiederum die niedrigste Rate schwerer Veränderungen, wobei bei den gramnegativen Diplokokken überhaupt keine und bei den grampositiven Diplokokken nur 1 schwerpathologischer EEG-Befund beobachtet wurde. Die höchste Rate an gravierenden EEG-Störungen fand sich mit 17% wiederum bei H.influenzae, und die Fälle ohne Erregernachweis lagen mit 10% in der Größenordnung und Position wie bei den schwerwiegenden Hydrocephalus internus - Formen.

Auch bei den EEG-Veränderungen stellt sich das gleiche Problem wie bei den Echoencephalogrammen, nämlich die Unvollständigkeit der Durchführung dieser Untersuchung. Bei nur knapp der Hälfte der geheilten Patienten, bei 48 Kindern, wurde ein EEG geschrieben, insbesondere in den Fällen mit Verdacht auf Komplikationen. Trotzdem dürften die meisten Fälle mit pathologischen EEG-Veränderungen als Meningitiskomplikation erfaßt worden sein, da 36 der 56 Kinder ohne EEG-Untersuchung bei Entlassung keinerlei andere Komplikationen erlitten hatten.

3) Subduralerguß und Abszeß

Dagegen völlig verschieden ist das Verteilungsmuster der Erreger bei der Komplikation eines Subduralergusses, die bei 5 Patienten im Alter von 3 bis 7¹/₂ Monaten erkannt wurde. Sie trat nur auf in der Gruppe der Meningokokkenfälle und bei den Meningitiden ohne Erregernachweis.

In 4 Fällen mußten wiederholte Ergußpunktionen vorgenommen werden; bei einem Kind ohne Erregernachweis jedoch konnte nur eine Operation Abhilfe bei einem sich ständig wiederauffüllenden subduralen Flüssigkeitsraum schaffen. (Kbl.: 3521/74). Zwar wurde

noch ein weiterer Subduralerguß bei einem 5 Monate alten Meningitispatienten ohne Erregernachweis operiert, doch äußerten die Neurochirurgen hier die starke Vermutung, daß der Erguß schon länger bestanden haben müsse (Kbl.: 896/73). Aus diesem Grund wurde dieser Eingriff nicht als Meningitiskomplikation gewertet.

Die subdural gelegenen Flüssigkeitsansammlungen fanden sich nur bei einem Meningokokkenpatienten als einzige Komplikation; bei dem anderen Kind mit gleichem Erreger traten darüberhinaus ein Hydrocephalus intern. sowie Krämpfe auf. Besonders schlecht war das Heilungsergebnis bei den Patienten ohne Erregernachweis mit Subduralerguß, die allesamt multiple Komplikationen hatten: Sie erlitten cerebrale Krampfanfälle und entwickelten einen Hydrocephalus internus. 2 wiesen spastische Zeichen und pathologische EEG-Veränderungen zum Zeitpunkt der Entlassung auf, und bei einem fand sich zuletzt eine Oculomotorius-Parese.

Unter den 10⁴ hier betrachteten Patienten mußte nur bei einem einzigen ein intracerebraler Abszeß ausgeräumt werden. Wie oben beschrieben (vgl. SS.40f), sind unter den 5 Kindern mit letalem Ausgang der Meningitis 2, bei denen ein eitriger Zerfall von Hirngewebe im Sinne eines Abszesses bzw. einer "phlegmonösen Erweichung" aufgetreten war. Unter diesem Gesichtspunkt war das Heilungsergebnis im Fall des 3-jährigen Jungen ohne Erregernachweis recht zufriedenstellend:

Die späte Diagnosestellung der Meningitis erst am 6.Tag nach Auftreten von Kopfschmerzen begünstigte vermutlich die Abszeßentstehung. Trotz Normalisierung der Leukozytenkonzentrationen im Liquor trat nach 3wöchiger Behandlung eine Zustandsverschlechterung mit Abducens- und Facialisparese sowie Reflexsteigerung ein. Nach Beseitigung der Ursache, einem intracerebralen Abszeß im Kleinhirnbereich, waren bei Entlassung die einzigen pathologischen Befunde ein mittelgradiger Hydrocephalus und leichte EEG-Dysrhythmien (Kbl.: 3035/68).

4) cerebrale Krampfanfälle

Von den Komplikationen, die die klinische Untersuchung und Beobachtung ergaben, war das Auftreten von Krampfanfällen die häufigste. Ähnlich wie bei den mit medizinisch-technischen Methoden festgestellten Defektzuständen und pathologischen Veränderungen, hatten auch hier die Hämophiluspatienten die höchste Komplikationsrate. 4 der 12 geheilten Kinder krampften zu Beginn der Behandlung im Krankenhaus (33%). Bei Meningokokken machte dieser Anteil dagegen nur 15% aus. Pneumokokkenfälle lagen mit einer Anfallsrate von knapp 30% in der Mitte (vgl. Abbildung N^o 9, S. 51). Überraschend ist, daß im Gegensatz zu den bei Hydrocephalus internus oder EEG-Veränderungen beobachteten Komplikationsraten, bei den Patienten ohne Erregernachweis hier nur etwa jeder 8. nach der Diagnosestellung Krampfanfälle hatte. Dagegen wurden bei keinem von allen primär in Erlangen behandelten und überlebenden Patienten (ohne Erregernachweis) Anfälle beobachtet.

Weniger günstig ist das Bild bei dieser Komplikation für die Patienten ohne nachgewiesenes ätiologisches Agens jedoch, betrachtet man im besonderen Fälle mit persistierenden Krampfanfällen. Knapp 10% der Patienten dieser Gruppe hatten Konvulsionen noch nach dem 4. Tag ab der 1. Lp. Bei Meningokokken lag diese Rate mit 5% der Fälle am niedrigsten. Verglichen mit der Häufigkeit von Konvulsionen, die zeitlich vor bzw. während der Aufnahmeuntersuchung in der Klinik stattfanden (vgl. S. 52), hatten nur etwa halb so viele Meningokokkenpatienten in stationärer Behandlung noch Krämpfe, wohingegen die Zahl krampfender Pneumokokken- und Hämophiluspatienten sich verdoppelte. In den Berichten der Kinder ohne Erregernachweis sind Anfälle nach Klinikaufnahme nicht öfter beschrieben, als im davorliegenden Zeitraum (vgl. Tabelle N^o 3, S. 52).

Zur Frage, ob vor bzw. während der Aufnahme oder danach verschiedene oder die gleichen Kinder an Konvulsionen leiden, findet man, daß 4 der 6 in der Klinik krampfenden Meningokokkenpatienten bereits vorher ein solches Meningitissymptom hatten. Nur einer der 4 hatte noch nach dem 4. Tag im Krankenhaus Anfälle.

Im Gegensatz dazu waren in der Pneumokokken-, Hämophilus- und "Ohne Erregernachweis"-Gruppe bei nur 5 der insgesamt 15 geheilten Patienten mit Krämpfen als Komplikation vor oder während der Klinikaufnahme Konvulsionen beobachtet worden. Darüberhinaus standen bei keinem dieser 5 die Anfälle bis zum 4. Tag der stationären Behandlung, sondern erst im weiteren Verlauf.

Schwerste Krämpfe, die trotz Therapie bis zum Zeitpunkt der Entlassung noch auftraten, hatte keiner der 104 Patienten. Von den 5 Kindern mit letalem Ausgang der Meningitis hatten 2 Krampfanfälle vor ihrem Tod.

Kbl.8o7/67: Am längsten traten die Anfälle auf bei einem 6 Monate alten männlichen Säugling: bis zur 4. Woche nach Klinikaufnahme. Wesentliche Ursache für die multiplen Komplikationen und Defekte war hier wohl die späte Meningitisi Diagnose erst am 6. Tag ab dem ersten Auffiebertag und Krampfanfall. Im Verlauf des Klinikaufenthaltes mußte ein Subduralerguß abpunktiert werden. Bei der Rückverlegung von Erlangen an das überweisende Krankenhaus bestanden ein Hydrocephalus, eine Tetraspastik und eine Schluckstörung, die parenterale Ernährung erforderlich machte; im EEG fand sich eine schwere Allgemeinstörung.

Dieser tragische Fall ist nicht nur Beispiel für rezidivierende Krampfanfälle als Folge der Meningitis, es entstanden hier darüberhinaus fast alle möglichen meningitisbedingten Komplikationen.

5) weitere neurologische Komplikationen

Hirnnervenausfälle traten noch bei einem weiteren Patienten ohne Erregernachweis, bei je 2 Meningokokken- und H.influenzae- sowie einem Pneumokokkenfall auf.

Jeweils der 8. Hirnnerv war betroffen bei den 3 Kindern mit grampositiven bzw. -negativen Diplokokken als Erreger. Im Fall des Meningokokkenpatienten mit totaler Taubheit wurde die intrathekale Anwendung von Gentamycin als Ursache diskutiert.

Auch bei der Pneumokokkenkrankung ist die ursächliche Rolle der Meningitis für den partiellen Hörverlust nicht ganz sicher.

Dieser könnte auch durch den vorangegangenen Unfall entstanden sein. Da jedoch in den knapp 3 Wochen zwischen Unfall und Meningitis keine Schwerhörigkeit aufgefallen war, weil die Diagnose erst am 6. Krankheitstag gestellt worden und schließlich, weil am 10. Tag ein Zellzahlrezidiv von 101 Zellen pro mm³ aufgetreten war, scheint hier der Gehörausfall eher auf die Meningitis zurückführbar.

Bei *Hämophilus influenzae* wiesen 2 Patienten bei Entlassung eine Lähmung des Nervus abducens auf. Sie lag in einem Fall (Kbl.: 4288/74, vgl. S. 26) bereits bei der stationären Aufnahme des Kindes vor, im anderen Fall (Kbl.: 1232/67) entstand die Parese erst im Verlauf des Klinikaufenthalts.

Der 2. Patient ohne nachweisbaren Erreger mit Hirnnervenausfall hatte eine schwere beidseitige Opticus-Atrophie (Kbl.: 3521/74). Zusätzlich wurde bei 2 weiteren Kindern ohne Erregernachweis vorübergehend eine Facialisparese (Kbl.: 1890/72, vgl. S. 18) bzw. ein kombinierter Ausfall der Hirnnerven VI und VII (Kbl.: 3035/68, vgl. S. 45) festgestellt. Da diese Befunde bei Entlassung nicht mehr nachweisbar waren, wurden sie nicht als Komplikation gezählt.

Bei einem letzten Patienten mit ätiologisch ungeklärter Meningitis (Kbl.: 899/70) war vor seinem Tod ein Strabismus divergens aufgetreten.

Die Gesamthäufigkeit von Hirnnervenausfällen bei den 104 überlebenden Kindern betrug somit knapp 7%. Bedingt durch 2 Fälle von Abducensparese in der kleinen *Hämophilus*-Gruppe, lag diese mit 17% Nervenausfällen deutlich über dem Durchschnitt. Zwischen den anderen Erregerklassen dagegen gab es in der Manifestationshäufigkeit keine Unterschiede (vgl. Abbildung N^o 9, S. 51). Ungefähr ebenso oft wie Hirnnervenausfälle wurden zentrale Lähmungen bei Entlassung gefunden. Die Häufigkeit der Komplikation "Spastik" rangierte zwischen 2,5% bei Meningokokken und 7,7% bei *H.influenzae*-Fällen.

Bei Meningokokken, bei Pneumokokken und bei *H.influenzae* traten je ein Fall mit Reflex- bzw. Tonussteigerung ohne weitere spastische Symptome auf. Sowohl bei dem knapp 2-jährigen Meningokokkenpatienten als auch bei dem 5 Monate alten Säugling mit Pneumokokkenmeningitis waren die Reflexsteigerung bzw. die Hy-

pertonie die einzigen bei Entlassung festgestellten Befunde. Es erscheint deshalb fraglich, ob es sich um manifeste cerebrale Schädigungen handelte.

Im Gegensatz dazu waren bei dem 2 Jahre alten H.influenzae-Patienten schwere Defekte wie Abducensparese, Krämpfe, Hydrocephalus internus mit Ventilentlastung sowie stark pathologisches EEG Folgen der Meningitis (Kbl.: 1232/67). Bei 2 weiteren Kindern mit Hämophilus als Erreger fanden sich im Verlauf der stationären Behandlung vorübergehend spastische Symptome, die bei Entlassung jedoch nicht mehr nachweisbar waren (Kbl.: 2434/70 und Kbl.: 2174/70). Ein anderer H.influenzae-Patient hatte schon bei Aufnahme Streckspasmen, vermutlich bedingt durch eine schon vorbestehende cerebrale Schädigung (Kbl.: 3432/67). Schließlich entwickelte der Hämophiluspatient mit letalem Verlauf präfinal eine spastische Hemiparese (Kbl.: 2778/69).

Die Zusammenschau dieser Fälle zeigt deutlich die höhere Gefährdung von H.influenzae-Patienten hinsichtlich des Auftretens einer zentralen Lähmung, verglichen mit der Meningokokken- und Pneumokokkengruppe.

Bei den Patienten ohne Erregernachweis schließlich trat bei 2 Kindern, $5\frac{1}{2}$ und 6 Monate alt, eine Tetraspastik als Komplikation der Meningitis auf (Kbl.: 3521/74; Kbl.: 807/67, vgl. S.47) (Vgl. Abbildung N^o9 , S.51).

Wie geschildert, hatten darüberhinaus auch 2 der 3 an den Meningitisfolgen verstorbenen Patienten ohne Erregernachweis vor ihrem Tod eine Tetraspastik entwickelt. Bei einem der beiden waren im Verlauf Tremor und Bewegungsataxie aufgetreten, Meningitisfolgen, die in leichter Form auch bei einem 11 Jahre alten Mädchen ohne Erregernachweis zum Zeitpunkt der Entlassung noch feststellbar waren (Kbl.: 1890/72, vgl. S. 18). Eine vorübergehende ataktische Störung fand sich auch bei einem knapp 3-jährigen Mädchen mit Meningokokkenmeningitis, das bei Entlassung vollkommen taub war (Kbl.: 1682/74, vgl. S. 27). 3 weitere Patienten dieses Erregers fielen schließlich durch ataktische Zeichen beim Strichgang und durch einen Intentionstremor auf. Nur einer hatte darüberhinaus einen partiellen

Hörverlust und Sensibilitätsstörungen in den Unterarmen (Kbl.: 1133/73). Die Ergebnisse der Koordinations- und Gleichgewichtsprüfungen wurden jedoch wegen der Unsicherheit in ihrer Bewertung und wegen der Seltenheit der Testdurchführung nicht in die Komplikationszahl miteinbezogen.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß die Meningitis bei mehreren Fällen geistig-psychische Defekte und statomotorische Retardierungen hervorrief. Wiederholt wurden v.a. bei Säuglingen Verzögerungen in ihrer statischen Entwicklung festgestellt, z.B., wenn freies Sitzen oder freies Stehen trotz vorhandener altersmäßiger Voraussetzungen nicht möglich war (z.B. 3432/67). Schwerste psychische Ausfälle traten bei einem Hämophiluspatienten und einem Kind mit Meningitis ohne Erregernachweis auf. Während letzteres nur noch den Intelligenzgrad der Debilität erreichte (Kbl.: 3521/74), steckte das Mädchen mit Hämophilusmeningitis alles Erreichbare in den Mund (Kbl.: 1232/67). Darüberhinaus vermochte das knapp 2-jährige Kind nach der Ventil-Operation weder zu sitzen noch den Kopf zu heben.

Abbildung N^o 8

KOMPLIKATIONEN DER EITRIGEN MENINGITIS BEI GEHEILTEN PATIENTEN,
VORWIEGEND ÄLTER ALS ZWEI MONATE

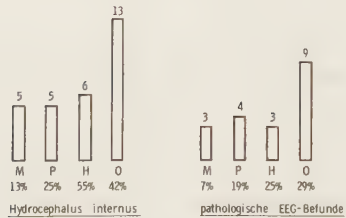


Abbildung N^o 9

KOMPLIKATIONEN DER EITRIGEN MENINGITIS BEI GEHEILTEN
PATIENTEN, VORWIEGEND ÄLTER ALS 2 MONATE

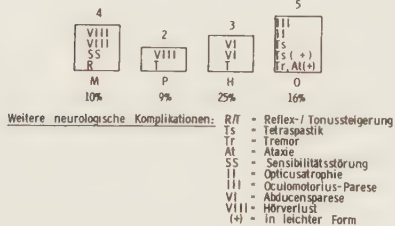
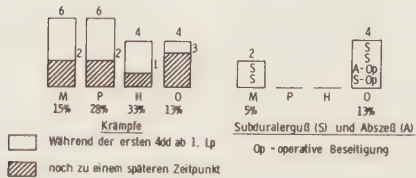


Tabelle N^o 3: Häufigkeit von Krämpfen bei Meningitis purulenta

	Krämpfe vor Dia- gnose durch Lp	Krämpfe nach Dia- gnose durch Lp	Krämpfe insgesamt
Meningokokken (n = 41)	10(24%)	6(15%) V: /	12(29%)
Pneumokokken (n = 21)	3(14%)	6(28%) V: /	7(33%)
H.influenzae (n = 13)	3(23%)	5(38%) V: 1	6(46%)
ohne Erregernachw. > 2 Monate (n = 34)	5(15%)	5(15%) V: 1	7(20%)
Neugeborene (n = 45)	8(18%)	20 von 38(53%) V: 8	22(49%)
Mycobacterium tbc. (n = 17)	1 (6%)	3 von 16(19%) V: 1	4(23%)

Anmerkung: "V" bezeichnet die Anzahl jener Patienten, die nach der Diagnosestellung in der Klinik an Krämpfen litten und im weiteren Verlauf verstarben.

Von den 45 Neugeborenen und den 17 Tb-Meningitispatienten wurde in 7 Fällen bzw. in einem Fall die Diagnose erst postmortal gestellt, so daß die Anzahl der in der Klinik erkannten Meningitiden sich nur auf 38 bzw. 16 Fälle beläuft.

Symptome der eitrigen Meningitis bei Patienten, vorwiegend unter 3 Monaten

1) Fieber

Häufigstes Symptom vor der 1. Lp bei Patienten, jünger als 3 Monate, war das Auftreten von Fieber. Bei 30 der 45 Neugeborenen und Säuglinge fand sich vor Diagnosestellung eine Hyperthermie, entsprechend einer Rate von 67%. Diese liegt somit deutlich unter dem Prozentsatz bei Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Patienten, wo durchweg über 90% der Kranken Fieber hatten.

Während nur bei 8 der 30 Kinder mit Hyperthermie die Meningitis einen letalen Verlauf nahm, starb von den 15 ohne Fieber ein wesentlich höherer Anteil, nämlich 11 Patienten oder 73%, an den Folgen der Erkrankung (vgl. Abbildung N^o 10, S. 65).

Beispiel für eine nicht beherrschbare Meningitis bei bis zur Aufnahme fehlendem Fieber ist der Fall eines Neugeborenen mit *Pyocyanus* als Erreger:

Kbl.1974/69: Am 3. Tag nach der Entbindung traten bei dem Jungen plötzlich Ikterus und rotleckiges Exanthem auf. Bei der Aufnahme in der Kinderklinik tags darauf war die Fontanelle unter Schädelniveau, der fieberfreie ($T = 37^{\circ}\text{C}$) krampfbereite Säugling atmete stöhnend und schrie zwischendurch schrill. Bei Betrachtung der Haut fielen blaß-zyanotisches Munddreieck, Rötung um den Nabel sowie konfluierende Erytheme an Bauch und Rücken auf. Letzteres wurde als septisch-toxische Blutgefäßschädigung gedeutet, da außerdem eine Lebervergrößerung festgestellt worden war. Die Lp ergab 13900 Zellen/mm³ bei einem Eiweißgehalt von 8,2 Kafka-Einheiten. Aus dem Liquor wie aus dem Nabelabstrich wurde *Pseudomonas aeruginosa* angezüchtet. Die 6-tägige Therapie mit Colistin und Refobacin blieb erfolglos. Das jetzt fiebernde Kind wurde zwischen Apnoe- und Krampfanfällen kaum mehr rosig und verstarb am 10. Lebenstag.

2) Hauterscheinungen

In diesem geschilderten Fall waren vor allem auch pathologische Hautveränderungen als erste Krankheitszeichen bedeutsam. Die hierbei beobachteten konfluierenden Erytheme waren ein

seltener Befund. Ein Neugeborenes mit einer Colimeningitis bot ähnliche Auffälligkeiten der Haut: "kleinfleckige rote Effloreszenzen" an den Beinen. Diese verbunden mit Zyanosen, wiederholten Apnoe-Anfällen sowie geringfügiger Temperaturerhöhung bis 38°C , waren die einzigen Symptome bis zur ersten Lp. Auch dieser Patient verstarb, 34 Tage nach Diagnosestellung (Kbl.: 655/70).

Fast alle Kinder mit Hautsymptomen boten nicht Exantheme im eigentlichen Sinne, sondern Zeichen der verminderten Sauerstoffversorgung oder der cardiovascularen Insuffizienz. So wurden bei 25 Patienten Blässe und Cyanose gefunden, graue marmorierte Haut und kalte Extremitäten.

Insgesamt hatten 27 Kinder einen auffälligen Befund der Cutis, entsprechend einem Anteil von 60%. Es verstarben hiervon 15 Patienten, wohingegen nur 4 der 18 Kinder ohne Hautbefund nicht geheilt werden konnten (vgl. Abbildung N^o 10, S. 65). In der Gruppe der Patienten unter 3 Monaten wurden somit sogar noch etwas häufiger auffällige Hautveränderungen beobachtet als bei den Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Meningitiden, wo diese Rate um die 50% schwankt.

Petechiale Hautblutungen als Zeichen der Sepsis traten bei 3 Kindern, 2 Klebsiella-Aerobacter-Fällen und einem Pyocyaneuspatienten auf. Während der letztgenannte gerettet werden konnte, nahmen die beiden Klebsiellameningitiden einen letalen Ausgang.

3) Auffälligkeiten der Atmung

Anomalien und Auffälligkeiten der Atmung (Vgl. Kbl.: 1974/69, S. 53), sind ein weiteres wichtiges Krankheitszeichen und stehen an 3. Stelle in der Häufigkeit der Symptome. Insgesamt wurde bei 22 Patienten, von denen 12 verstarben, vor Meningitisdiagnose mittels Lp auffällige oder pathologische Respiration festgestellt. Auch dieses Symptom fand sich bei Kindern mit letalem Krankheitsausgang etwas öfter als bei überlebenden Patienten - von den 23 Neugeborenen und Säuglingen ohne Atmungssymptomatik verstarben nur 8 (vgl. Abbildung N^o 10, S. 65). Die beobachtete Häufigkeit von Atmungsbefunden betrug hier knapp 50%.

Sie lag damit deutlich über der Rate bei Meningokokken, Pneumokokken und H. influenzae, wo nur 12 der 75 erkrankten Kinder oder 16% Atemstörungen aufwiesen.

Befunde waren bei den Patienten unter 3 Monaten, stöhnende Atmung bei 8 Kindern, Dyspnoe bei 5. 4 Kranke hatten wiederholte Apnoe-Anfälle und ein weiterer atmete nur unregelmäßig. Tachypnoe wurde bei ebenfalls 4 Patienten registriert, Nasenflügeln bei 2, wobei einer von diesen thoracale Einziehungen zeigte. Schließlich wurde von je einem Kind mit Schnappatmung bzw. Cheyne-Stokes Atmungstyp berichtet.

4) Weinen, Schreien, Unruhe

Im Gegensatz zur Situation bei Dyspnoe vor der 1. Lp konnten Kinder, die durch ihr Weinen oder Schreien vor der Diagnosestellung einen kranken Eindruck machten, relativ häufiger am Leben erhalten werden, als Patienten ohne solche Äußerungen von Schmerz und Unlust (vgl. Abbildung N^o 10, S. 65).

Von den 16 durch ihr Klagen aufgefallenen Neugeborenen und Säuglingen verstarben weniger als ein Drittel, nämlich 5 Patienten, wohingegen unter den 29 restlichen Patienten mit 14 etwa die Hälfte an Meningitis zugrunde gingen.

Insgesamt war die Bedeutung dieses Krankheitszeichens mit einer Häufigkeit von 35% hier jedoch geringer als bei den Meningitiden der Älteren Kinder, wo Weinerlichkeit und Unruhe bei 50 - 80% der Patienten vermerkt wurden. Besondere Schreilaute fielen auf bei 5 Kindern: 3 wimmerten, und 2 stießen schrille Schreie aus.

5) Bewußtseinsstörungen

Bewußtseinsstörungen wurden bei 13 Kindern (29%) registriert. Auch hier betrug die Rate nur die Hälfte bis ein Drittel jener Häufigkeit, die dieses Symptom bei den eitrigen Meningitiden bei Patienten über 2 Monaten hatte.

Hypotonie wurde bei 7 Kindern beobachtet, einmal öfter als Apathie bzw. Somnolenz, die bei 6 Patienten festgestellt wurde. 5 fielen durch ihre Bewegungsarmut auf, und ein Kind mit Coli-

meningitis war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits soporös (Kbl.: 1245/68). Dieses kleine Mädchen verstarb an den Meningitisfolgen.

Insgesamt jedoch unterschied sich der Erkrankungsausgang hinsichtlich Tod oder Heilung bei den 13 Patienten nicht von jener Gruppe ohne festgestellte Bewußtseinseintrübung. - 6 der 13 verstarben an der Meningitis (vgl. Abbildung N^o 10, S. 65). Der folgende Fall ist Beispiel für eine perakut verlaufene Sepsis und Meningitis bei einem Säugling mit Bewußtseinseintrübung:

Kbl. 878/70: Diese Streptokokkeninfektion ist die einzige Erkrankung von 6 mit diesem Erreger, die einen tödlichen Ausgang nahm. Der 4 1/2 Monate alte Junge erkrankte am 1. Tag mit Fieber von 38,4°C rectal, weinte und wurde auffallend schlaffer. Daneben hatte er eine leichte Erkältung mit Schnupfen und Husten. Am nächsten Tag wachte er nicht mehr zum Trinken auf, seine Lippen waren cyanotisch. Bei der Klinikaufnahme fielen an dem sehr blassen Kind Nasenflügeln und ein getrübler Bewußtseinszustand mit fast völlig fehlender Spontanmotorik auf. Aufgrund bronchitischer Rasselgeräusche wurde zunächst eine Bronchopneumonie vermutet. Die zum Meningitisausschluß durchgeführte Lp ergab nur eine geringe Zellzahlerhöhung von 21/mm³ bei Eiweißkonzentration von 2 Kafka und Zuckergehalt von 35mg%. Im Mikroskop jedoch fanden sich massenhaft Streptokokken, die Kultur ergab hämolysierende Streptokokken der Gruppe B. Der Zustand des Säuglings verschlechterte sich dramatisch binnen kürzester Frist: Es entwickelte sich ein septischer Schock mit Suffusionen, der Junge krampfte ständig leicht klonisch generalisiert. Gaben von Penicillin G, und Totocillin blieben erfolglos, das Kind verstarb einen Tag nach Klinikaufnahme. Bei der Sektion wurde unter anderem ein Subdural-empyem entdeckt.

6) Fontanelle gespannt oder vorgewölbt

7) Überempfindlichkeit gegenüber Berührung

8) Erbrechen

Diese 3 Symptome traten etwa gleich oft auf und rangieren auf dem 6., 7. und 8. Platz in der Häufigkeit der Krankheitszeichen (vgl. Abbildung N^o 10, S. 65). Von den Kindern mit festgestellter

Überempfindlichkeit verstarben 2, von den Patienten mit Fontanellensymptomatik und Erbrechen sogar jeweils nur ein einziger. Die Letalität hier lag somit deutlich unter der durchschnittlichen Letalität bei Neugeborenenmeningitiden, die mit 19 tödlichen Verläufen bei 45 Fällen eine Rate von 42% hatte.

Daß das Fehlen von Fontanellenvorwölbung oder -spannung keine Meningitis ausschließt, ist selbstverständlich; wurden doch Meningitiden beobachtet, bei denen die Fontanelle, bedingt durch Schock und Exsiccose, vor Diagnose unter Schädelniveau eingesunken war(vgl. Kbl.: 1974/69, S. 53).

2) Krämpfe

Während Anfälle mit 46% bei Überlebenden Neugeborenen mit die wichtigste Frühkomplikation nach Diagnosestellung waren und damit mehr als doppelt so häufig wie bei älteren Patienten auftraten, zeigten sich Anfälle als Symptom vor der 1.Lp sogar etwas seltener als in der Gruppe der älteren Kinder (vgl. Tabelle N^o 3, S. 52).

8 Neugeborene krampften vor der Diagnosestellung, entsprechend einer Rate von 18%. Da davon die Hälfte, 4, verstarben, unterscheidet sich die Prognose bei den Patienten mit diesem Symptom hier nicht von der Letalität im gesamten Kollektiv der Patienten, jünger als 3 Monate.

1o) Sepsis mit Thrombopenie

Die bei 6 Patienten vorgefundene Thrombopenie ist als Zeichen einer Sepsis zu werten. Von 2 Pyocyaneus- und 3 Klebsiellapatienten sowie einem Patienten ohne Erregernachweis überlebte nur ein Kind mit Pyocyaneusmeningitis. Schließlich beobachtete man bei einem weiteren Klebsiellenfall, ebenfalls mit letalem Ausgang, vor Diagnose die "Zeichen der beginnenden Sepsis"(Kbl: 1o22/73), und bei einer Pyocyaneusmeningitis Erytheme als Folgen einer toxischen Blutgefäßschädigung(Kbl.: 1972/73). Bei einem Streptokokkenpatienten traten septische Suffusionen erst nach der Meningitisdiagnose auf(Kbl.: 878/7o, vgl. S. 56).

Bei dem Sepsispatienten, der die Meningitis überlebte, handelt es sich um eine Pyocyaneuserkrankung, die mit Gastroenteritis und Methämoglobinämie begann; als Erreger wurde *Pseudomonas aeruginosa* aus dem Stuhl isoliert.

11) Durchfälle

Durchfälle mußten eigentlich unter den Abschnitten "Nebenbefunde bei Diagnose der Meningitis" oder "Anamnese der Patienten" aufgeführt werden. Grund dafür ist, daß die Enteritis hier aller Wahrscheinlichkeit nach den Ausgangspunkt für die Sepsis bildete; dies unterstreicht im obengenannten Fall der Pyocyaneus-Nachweis im Stuhl noch vor dem Auftreten septischer und meningitischer Symptome (Kbl.: 3139/73).

Die andere mögliche Deutung der Durchfälle interpretiert diese als Zeichen der Sepsis, die auch zur Erregerabsiedlung in den Meningen führt.

In insgesamt 5 Fällen, einer Coli- (Kbl.: 1207/68, vgl. S. 58), einer Pyocyaneus- (Kbl.: 3139/73), einer Acinetobactermeningitis (Kbl.: 3525/76, vgl. S. 60) sowie bei 2 Erkrankungen ohne Erregernachweis (Kbl.: 735/73; Kbl.: 3044/69; Vgl. S. 62) traten vor der Diagnose des Hauptleidens wässrige Stühle auf. Die Häufigkeit dieses "Symptoms" bei Patienten unter 3 Monaten beträgt 11%. Auch bei Meningokokken, Pneumokokken- und Hämophiluserkrankungen wurden in der prädiagnostischen Meningitisphase bei 8 von 75 Patienten Durchfälle beobachtet, die somit ebenfalls in dieser Größenordnung rangierten. Alle 5 Kinder mit Diarrhoe vor der 1. Lp überlebten die Meningitis (vgl. Abbildung N^o 10, S. 65).

Kbl. 1207/68: Ein weiteres Beispiel bildet der Fall eines 3 Wochen alten Jungen, der morgens akut auf 39^oC aufgefiebert war. Der Säugling atmete stöhnend, war bewegungsarm und überempfindlich gegenüber Berührung, die Pupillen reagierten nur träge auf Licht. Da spezifischere meningitische Zeichen anfangs noch nicht bestanden, wurde aufgrund des Stuhlbefundes zunächst "Enteritis" diagnostiziert - später deutete man die Durchfälle als Symptom der Sepsis. Gegen Abend fand man die Fontanelle vorgewölbt und führte eine Lp durch mit dem Ergebnis von

6400 Zellen pro mm³ bei einem Eiweißgehalt von 3 Kafka. In der Liquorkultur wuchsen Colikeime. Die sofort eingeleitete Therapie mit Chloramphenicol, Ampicillin und Polymyxin, letzteres auch intralumbal gegeben, bewirkte eine sehr schnelle Sanierung des Liquors mit 32 Zellen/mm³ bereits am 5. Kliniktag. Komplikationen wurden im Verlauf keine beobachtet, ein Echoencephalogramm war unauffällig. Einzig die statomotorische Entwicklung des Kindes schien bei Entlassung krankheitsbedingt etwas retardiert.

12) Verzögerte Pupillenlichtreaktion

In diesem Fall wurde auch ein Symptom vorgefunden, das bei Patienten, vorwiegend unter 3 Monaten, insgesamt noch seltener war als bei den Meningokokken-, Pneumokokken- und Hämophilusmeningitiden. Lediglich bei 2 Kindern beobachtete man eine verzögerte Lichtreaktion der Pupille. Außer dem geschilderten Colifall betraf dies noch einen Patienten aus der Gruppe ohne Erregernachweis (Kbl.: 1431/67). Dieses Kind überlebte, wenn auch mit schwersten Defekten wie Anfallsleiden, spastischer Diplegie, Hydrocephalus mit Implantation einer Spitz-Holter Drainage sowie Hirnnervenausfällen.

13) Meningismus

Ebenso bedeutungslos für die Meningitisdiagnose bei Patienten, vorwiegend unter 3 Monaten, war schließlich ein Krankheitszeichen, das bei älteren Kindern das Leitsymptom der Hirnhautentzündung mit einer Häufigkeit von 80 - 90% darstellt: Meningismus in Form von Nackensteifigkeit wurde nur bei 2 von 45 Kindern festgestellt: einem Patienten mit Acinetobacter als Erreger sowie einem Patienten, bei dem Pyocyaneus sowie Coliforme der Cloacagruppe als Erreger identifiziert wurden. Dabei liegt der letztgenannte Fall insofern außerhalb des Rahmens des übrigen Kollektivs, als dieser Patient erst im Alter von 7 Monaten an Meningitis erkrankte und nur aufgrund des Erregers in die Neugeborenenengruppe aufgenommen wurde. Das Vorfinden der Nackensteifigkeit bei einem 21 Tage alten Mädchen mit Acinetobacter als Erreger bedeutet somit eine echte Ausnahme.

Kbl. 3525/76: Die Meningitis äußerte sich am ersten Tag bei dem unentwegt schreienden Mädchen in Fieber und Erbrechen. Daneben bestanden Durchfälle mit schleimig-zérhackten Stühlen. Tags darauf bei der Klinikaufnahme war das Kind bereits apathisch, die Fontanelle vorgewölbt. Die Prüfung auf Nackensteifigkeit fiel positiv aus. Eine sofort durchgeführte Lp ergab eitrigen Liquor mit 1800 Zellen/mm³ bei einer Eiweißkonzentration von 1,1 Kafka-Einheiten. Kulturell erhielt man Acinetobacterspezies. Die Therapie mit Ampicillin und Gentamycin brachte eine schnelle Besserung des Liquorstatus auf 70 Zellen/mm³ eine Woche nach Aufnahme. Die Meningitis heilte komplikationsfrei ab, bei Entlassung waren keine Defekte feststellbar.

Schließlich waren in der Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate, verschiedene Symptome beobachtet worden, die bei den Neugeborenenmeningitiden nicht registriert wurden.

Daß hier keine Angaben über Kopfschmerzen vorliegen, ist leicht verständlich, doch vor allem die neurologische Untersuchung war weniger ergiebig. Unter den Symptomen finden sich keine Hirnnervenausfälle, keine Anisocorie und kein Nystagmus. Ein 1 Monate altes Mädchen (Kbl.: 1431/67) kam mit Muskelhypertonie in Erlangen zur Aufnahme, diese jedoch war auf eine perinatale Hirnschädigung zurückzuführen.

Die Symptomenarmut der Neugeborenenmeningitis findet somit nicht nur ihren Ausdruck in der geringeren Rate des Auftretens der Krankheitszeichen, sondern darüberhinaus auch qualitativ in einer geringeren absoluten Zahl der beobachteten Symptome.

Neben den Symptomen der Meningitis erhielt man bei einer Reihe von Patienten bei der Aufnahmeuntersuchung oder im Verlauf des Aufenthalts in der Kinderklinik vor Erkennung der Meningitis verschiedene Befunde oder stellte Diagnosen, die nicht direkt mit der Meningitis in Zusammenhang standen. Trotzdem sind diese Nebenfunde zum Teil geeignet, die Entstehung der Meningitis zu beleuchten.

Ebenso vermochten Diagnosen aus der Anamnese, die vor der Aufnahmeuntersuchung in Erlangen gestellt worden waren, Hinweise auf die Pathogenese zu liefern. Gleiche Befunde, die einmal

bereits vor der Einweisung in die Kinderklinik festgestellt worden waren, in anderen Fällen dagegen bei Untersuchungen in der Kinderklinik Erlangen vor Diagnosestellung der Meningitis erhoben wurden, werden nicht getrennt aufgeführt. Man fand bei insgesamt 11 Kindern vor der Diagnosestellung der Meningitis Zeichen einer katarrhalischen Infektion bzw. einer Erkrankung der Atemwege. In 6 Fällen bestand Husten, oder es konnten Rasselgeräusche über den Lungen auskultiert werden. Symptome einer Infektion des Respirationstraktes waren bei den Patienten, vorwiegend unter 3 Monaten, mit 24% deutlich seltener als bei älteren Meningitiskranken, wo bei Meningokokken sogar über 60% eine Angina, Rhinitis oder Rasselgeräusche aufwiesen. Die Letalität bei den 11 Neugeborenen und jungen Säuglingen lag niedriger als in der Gruppe ohne diese Symptomatik: Nur 2 Patienten mit Rasselgeräuschen verstarben an den Meningitisfolgen.

Bei 3 Kindern fand man Entzündungen im Nabelbereich vor Diagnose der Meningitis. In einem Fall konnte *Pseudomonas aeruginosa* aus dem Nabelabstrich angezüchtet werden; dieser Keim wurde auch im Liquor als Meningitiserreger nachgewiesen (Kbl.: 1974/69, vgl. S. 53). Ebenfalls eine Rötung um den Nabel fiel bei einem 2000g schweren Neugeborenen vor der Diagnose der Colimeningitis auf.

Bei dem 3. Fall fand sich bei der Klinikaufnahme eines Neugeborenen nach Ablösen einer Kruste ein fraglich verschmierter Nabel, so daß eine bakterielle Kultur des Abstrichs angelegt wurde (Kbl.: 1216/75, vgl. S. 68). Die Bestätigung, daß der hier nachgewiesene Keim tatsächlich auch der Meningitiserreger war, erhielt man erst nach 2 Wochen, als aus dem Punktat eines intracerebralen Abszesses das gleiche Bakterium, *Proteus mirabilis*, angezüchtet werden konnte.

Das Auftreten einer Nabelinfektion birgt somit die Gefahr einer septischen Keimaussaat in sich; ein Erregernachweis im Nabelabstrich gestattet u.U. eine gezielte, vom Antibiogramm des ätiologischen Agens gesteuerte Therapie, was vor allem wichtig ist, wenn, wie im Fall der Proteusmeningitis, die Liquorkulturen (anfänglich) steril bleiben. Bereits oben (vgl. S. 53) erläutert wurde die Problematik, die die Interpretation des Zu-

sammenhanges von Durchfällen und Meningitis einschließt. Zu den 5 Fällen mit Symptom "Durchfall" zählt auch die Meningitis eines weiblichen Säuglings, bei dem vermutlich die Pyelonephritis den Herd für die Aussaat der Bakterien in den Organismus bildete; die Diarrhoe erklärt sich hier als Zeichen der Sepsis.

Kbl. 3044/69: Die Klinikaufnahme erfolgte bei dem 6 Wochen alten, rechtzeitig zur Welt gekommenen Säugling wegen grünlicher, fast wässriger Durchfälle und Fieber bis 40° C. Man stellte zunächst die Diagnose "Enteritis", da die blasse, schreiende und sich lebhaft bewegende Patientin keine weiteren Symptome bot. Bei der Urinuntersuchung fand man eine Pyurie, der 3 Tage später gewonnene Katheterurin enthielt Colikeime. Wegen der am Tag nach Aufnahme auffallenden Apathie des Kindes mit starrem Blick bei allerdings eingesunkener Fontanelle wurde die Lp durchgeführt. Der Liquor enthielt 2000 Zellen/mm³, ein Erreger konnte nicht nachgewiesen werden. Nach 3 Tagen betrug die Zellzahl nur noch 35/mm³. Einzige Komplikation war ein 30-minütiger tonisch-klonischer Krampfanfall.

Auch aus der Anamnese der Neugeborenen, also aus Diagnosen, die vor der Einweisung in die Kinderklinik Erlangen gestellt wurden, läßt sich teilweise ein erhöhtes Meningitisrisiko ableiten oder die Pathogenese der Erkrankung erklären. Von zentraler Bedeutung für eine mögliche besondere Gefährdung für die Erkrankung an einer Meningitis sind Geburtskomplikationen sowie Risikofaktoren seitens der Mutter und des Kindes. Eine nähere Betrachtung der hier in Frage kommenden Faktoren ist im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht möglich, da in den Krankenblättern kaum geburtshilfliche Informationen verzeichnet sind. Ein Beispiel für den hier angesprochenen Problembereich ist

Kbl. 2165/71: Über die Geburt des 2800g schweren Mädchens wird berichtet, der Blasensprung sei 2h ante partum erfolgt, wobei das Fruchtwasser auffallend dunkelgrün gewesen sei. Ein Zwillingskind sei tot zur Welt gekommen. Seitens der Mutter bestand ein Harnwegsinfekt, und im vaginalen Abstrich waren die gleichen Keime nachweisbar, E.coli, wie sie auch aus dem am 2. Lebenstag gewonnenen Lumbalpunktat angezüchtet werden konnten.

Insgesamt fast genau die Hälfte der Fälle, nämlich 23 der 45 Patienten, vorwiegend unter 3 Monaten, waren Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2500g. Die Meningitisletalität der Frühgeborenen lag dabei deutlich über der der Patienten mit höherem Geburtsgewicht. Während von den 23 zwölf Kinder verstarben, nahm die Meningitis bei den 22 über 5 Pfund schweren Patienten nur in 7 Fällen einen tödlichen Ausgang.

Ebenfalls überdurchschnittlich hoch war die Letalität der 4 Kinder, die vor der Meningitisdiagnose einen schweren Ikterus aufwiesen: 3 von ihnen verstarben an den Folgen der Meningitis. Bei einem Klebsiellapatienten (Kbl.:2705/67) mit 1580g Geburtsgewicht mußte 6 Tage vor dem Tod wegen einen Bilirubinspiegels von 18mg% ein Blutaustausch durchgeführt werden. Bei 3 Neugeborenen, einem 3000g schweren Mädchen mit Coli als Erreger, einem 1600g schweren Kind mit Klebsiellameningitis sowie bei einem Pyocyaneuspatienten, der nach der Geburt 2950g wog, war die Hyperbilirubinämie der Grund für die Einweisung in die Universitätskinderklinik.

Die Schwere des Ikterus leitet sich ab aus der Sepsis, verbunden mit der Unreife der Leberfunktion.

Ein anderer Patient mit Pseudomonas aeruginosa als Erreger wurde in die Kinderklinik eingewiesen wegen einer epidermolysis acuta toxica, die im weiteren Verlauf bei dem Neugeborenen den Ausgangspunkt für eine septische Aussaat der Erreger in die Meningen bildete.

Kbl. 2759/74: Bei der Aufnahmeuntersuchung fand man fetzenförmige Ablösung der Haut im Windelbereich. Nach 3 Tagen verschlechterte sich der Zustand des Patienten: Wegen Schock- und Sepsissymptomen mit Milzschwellung wurde die erste Lp durchgeführt, die mit 2 Zellen/mm³ und einer Eiweißkonzentration von 2 Kafka-Einheiten ohne pathologischen Befund war. Eine am gleichen Tag angelegte Blutkultur ergab als Ergebnis am übernächsten Tag Pseudomonas aeruginosa-Wachstum. Zunehmende Bewußtseinsstörung, Unruhe und Berührungsempfindlichkeit waren der Grund einer erneuten Liquorkontrolle nach 3 Tagen. Jetzt fanden sich, trotz der laufenden Antibiotikagaben in Form von Totocillin, Cepovenin und Gentamycin, 20 000 Zellen/mm³ bei einer Eiweißkonzentration von 12 Kafka. In der Kultur des Lumbalpunktes wuchsen Pseudomonas aeruginosa, wie sie bereits

zuvor neben anderen Keimen im Hautabstrich nachgewiesen worden waren.
5 Tage nach Meningitisdiagnose verstarb der Junge.

In einem weiteren Fall, bei dem kein sicherer Erregernachweis möglich war, gelangten die Bakterien nicht auf hämatogenem Weg an die Hirnhäute (Kbl.: 781/71). Stattdessen erfolgte der Eintritt direkt an den Meningen, fortgeleitet entlang einer infi-zierten Spitz-Holter Drainage. Diese war dem Kind 10 Tage vor Meningitisbeginn zur Entlastung eines angeborenen Hydrocephalus internus implantiert worden. Nachdem bakterioskopisch bei dem 75 Tage alten Jungen anfänglich Staphylokokken, später Meningokokken vermutet worden waren, wuchsen im Ventrikelpunktat in der Folge Enterokokken und im weiteren Verlauf wiederholt Pseudomonas aeruginosa. Die Liquorsanierung gelang nicht, 3¹/₂ Monate nach Meningitisdiagnose nahm die Erkrankung einen letalen Ausgang.

Eine besondere Form der Krankengeschichte, die man als "Krankenzimmeranamnese" bezeichnen könnte und die die Hospitalismus - Problematik enthält, erscheint erwähnenswert:

Kbl. 4034/68: Das bei Geburt 1500g schwere Zwillingsfrühgeborene verstarb am 16. Lebenstag, nachdem vorübergehend Cyanosen aufgetreten waren.
Der Junge war von einer auswärtigen Klinik aus einem Zimmer nach Erlangen gekommen, aus dem bereits vor einiger Zeit ein Kind mit Pyocyaneus-sepsis an die Universitätskinderklinik verlegt worden war.
Dem Arztbrief zufolge befand sich das Kind bis 5 Minuten vor dem Tod in gutem Allgemeinzustand.
Bei der Sektion fand man eine Basismeningitis mit Pyocyaneus als Erreger.

Abbildung N^o 10

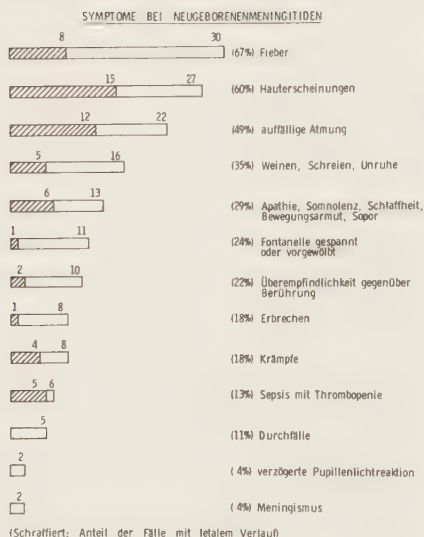
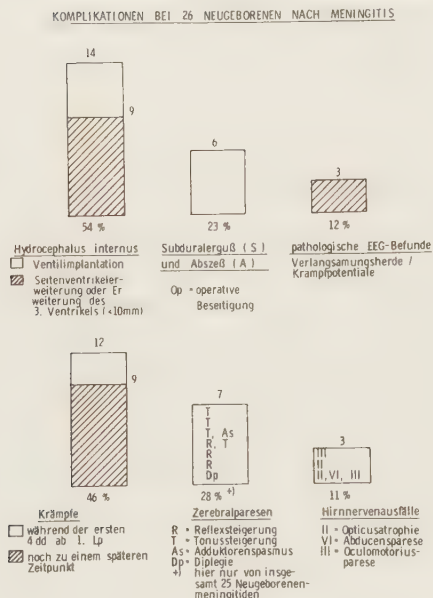


Abbildung N^o 11



Komplikationen - Fälle mit letalem Ausgang in der Gruppe der Patienten, jünger als 3 Monate

In der Gruppe der Patienten, jünger als 3 Monate, ist die Meningitisletalität am höchsten. Insgesamt verstarben hier 19 von 45 Erkrankten(42%). Bei 7 Patienten, d.h. bei über einem Drittel der Verstorbenen bzw. 15% aller Neugeborenenmeningitiden, erbrachte erst die Sektion die Diagnose "eitrige Meningitis", nachdem klinisch keine Lp angezeigt erschien.

Im Gegensatz dazu wurde die Meningitisdiagnose in der Gruppe über 3 Monate in allen Fällen intravital gestellt. Von jenen 109 Meningitisfällen endete nur bei 5 Kindern oder knapp 5% die Erkrankung mit dem Tod.

Die höchste Letalität findet sich bei Klebsiella-Enterobacter, wo 6 der 7 Patienten(86%) nicht gerettet werden konnten. Jeweils knapp die Hälfte der Kinder verstarb bei Coli- und Pyocyaneusmeningitis mit 5 tödlichen Ausgängen auf 11(45%) bzw. 4 auf 9 Fälle(44%). Von den ebenfalls 9 Patienten ohne Erregernachweis. endete bei 3 die Erkrankung mit dem Tod(33%), während Streptokokkenmeningitiden mit 1 Todesfall auf 6 Infektionen die niedrigste Letalität aufwiesen(17%). Die Meningitiden mit anderen Erregern in der Gruppe der Patienten unter 3 Monaten konnten alle geheilt werden, wenn auch teilweise mit Defekten. Von den 26 Überlebenden der Neugeborenenmeningitis hatten nur 5 oder 19% eine störungsfreie Restitutio ad integrum.

Komplikationen bei geheilten Patienten, jünger als 3 Monate

1) Hydrocephalus internus

Auch bei den Überlebenden in der Gruppe der Neugeborenen und jungen Säuglinge war die Hauptkomplikation das Auftreten eines Hydrocephalus internus. 14 Kinder von 26(54%) hatten bei Klinikentlassung eine mehr oder weniger starke Ventrikelerweiterung oder hatten einen ventriculoatrialen Shunt erhalten. Insgesamt 9 Kinder verließen die Klinik mit Spitz-Holter Drainage(vgl. Abb. N^o 11, S.65).

Der Hydrocephalus internus war hier somit doppelt so häufig wie bei Patienten über 2 Monaten, wo 29 von 104 Überlebenden bei Entlassung eine Ventrikelerweiterung hatten (28%), jedoch nur bei einem einzigen Kind ein Ventil eingesetzt worden war.

Überdies bestand bei 4 Kindern prä mortal ein schwerer Hydrocephalus internus, der wegen der Entzündung nicht mit einem Shunt hatte entlastet werden können. Zu nennen ist hier Fall 781/71, bei dem die Infektion eines früher implantierten Ventils zu dessen Funktionsuntüchtigkeit führte, eine Ventilrevision wegen fortbestehender Pleozytose jedoch nicht möglich war.

2) EEG - Befunde

Ergebnisse von EEG-Untersuchungen bei Patienten unter 3 Monaten haben nur sehr beschränkten Aussagewert. Insgesamt wurde nur bei 10 Patienten nach der Meningitisdiagnose ein EEG angefertigt. Verlangsamungsherde fanden sich bei je einem Coli- und Proteusfall, Krampfpotentiale erkannte man bei einem weiteren Kind (kein Erregernachweis). In insgesamt 5 Fällen konnte der Befund nicht als sicher pathologisch eingestuft werden und deshalb auch nicht als Komplikation gewertet werden. Dies war u.a. so bei einem Streptokokkenpatienten (Kbl.: 1995/71), der daneben schwerste andere Komplikationen wie länger dauernde Krämpfe, aktiven Hydrocephalus und Opticusatrophie aufwies.

3) Subduralerguß und Abszeß

Von Bedeutung hingegen bei den Neugeborenen und jungen Säuglingen war die Suche nach Subduralergüssen oder Abszessen. In 4 Fällen, bei 1 Pyocyaneus-, 2 Streptokokken- und 1 "ohne Erregernachweis"-Meningitis, wurden Ergüsse abpunktiert, ein fünfter Patient mit Klebsiellameningitis mußte operativ behandelt werden. Subduralergüsse hatten somit bei den 26 Überlebenden eine Häufigkeit von 19% und lagen damit deutlich über der Rate bei Patienten, älter als 2 Monate; dort waren ebenfalls 5 Subduralergüsse, allerdings bei einer Gesamtzahl von 104 überlebenden Patienten, behandelt worden.

Das erhöhte Risiko in der jüngeren Gruppe wird schließlich auch

noch dadurch unterstrichen, daß bei 2 weiteren Patienten mit letalem Ausgang mit Coli bzw. mit Streptokokken als Erreger ebenfalls ein Subduralerguß bzw. ein Subduralempyem aufgetreten waren (Kbl.: 878/70, vgl. S. 56).

Cerebrale Abszesse als noch gravierendere Komplikation wurden in 2 Fällen diagnostiziert. Während ein Pyocyaneuspatient an den Entzündungsfolgen verstarb (Kbl.: 3871/68), konnte das andere Kind mit Proteus als Erreger gerettet werden.

Kbl. 1216/75: Die Lp am 7. Lebenstag, durchgeführt wegen erhöhter Temperatur und vorgewölbter Fontanelle, ergab eine Leukozytenkonzentration von $3500/\text{mm}^3$, ein Erreger konnte im Liquor jedoch nicht nachgewiesen werden. Trotz massiver Antibiotikatherapie mit breitem Spektrum gelang es lange Zeit nicht, die Pleozytose zu reduzieren. Als Ursache für den anfänglich schlechten Behandlungserfolg fand man 14 Tage nach Diagnosestellung einen intracerebralen Abszeß, aus dessen Material Proteus mirabilis angezüchtet werden konnte. Ebendieser Erreger war bei Erkrankungsbeginn aus dem Vaginalabstrich der Mutter und dem Nabelabstrich des Neugeborenen isoliert worden. Nach Ausräumung des Abszesses heilte die Meningitis allmählich aus; an Komplikationen, zusätzlich zu dem Abszeß und von diesem mitbedingt, war es wiederholt zu Krämpfen gekommen, im EEG fand sich ein Verlangsamungsherd.

4) Krämpfe

In diesem wie in fast allen näher geschilderten Fällen traten Krämpfe als Folge der Meningitis auf. In der Reihe der klinisch diagnostizierten Komplikationen kommt ihnen die größte Bedeutung zu (vgl. Abbildung N^o 11, S. 65; vgl. Tabelle N^o 3, S. 52). Insgesamt krampften nach Diagnosestellung 12 der 26 überlebenden Patienten (46%), wohingegen in der Gruppe über 2 Monate nur 20 Patienten von 104 (19%) Anfälle im Meningitisverlauf nach der 1. Lp hatten.

Auch hier wird die dominierende Rolle dieser Komplikation bei Neugeborenen und jungen Säuglingen weiter verdeutlicht, betrachtet man die in der Klinik diagnostizierten Fälle mit letalem Ausgang: Von den 12 nach Diagnosestellung im weiteren Verlauf

des Klinikaufenthalts verstorbenen Kindern hatten 8 ebenfalls Krampfanfälle.

5) Hirnnervenpareesen

Nur wenig häufiger als in der Gruppe der älteren Patienten dagegen traten Hirnnervenpareesen auf. Bei 3 Kindern oder 11% waren bei Entlassung solche Defekte nachweisbar - bei Patienten über 2 Monate betrug die Rate 7%.

Multiple Nervenausfälle lagen vor bei einer kleinen Patientin (kein Erregernachweis, Kbl.: 1431/67, siehe unten), ein Junge litt nach einer Streptokokkenmeningitis an einer beginnenden Opticusatrophie (Kbl.: 1995/71), und eine Lähmung des Oculomotorius schließlich war noch bei Entlassung des Patienten mit *Achromobacter* als Erreger nachweisbar (Kbl.: 1177/68).

Nur vorübergehend dagegen trat eine Facialisparese bei einer Colipatientin auf, vermutlich ausgelöst durch die Druckentlastung nach Implantation einer Spitz-Holter Drainage (Kbl.: 4312/73). Aber auch Druckanstieg infolge eines Ventildefektes bewirkte im Zeitraum nach der ersten Klinikentlassung bei einer Patientin ohne Erregernachweis vorübergehend eine Facialis- und Abducensparese (Kbl.: 735/73). Ebenfalls erst bei späteren Aufnahmen schließlich fand man bei 3 Pyocyaneuspatienten Hirnnervenausfälle (Kbl.: 2555/77; Kbl.: 2137/77; Kbl.: 1431/76). 2 von ihnen hatten bei der Nachuntersuchung einen Strabismus convergens, während der dritte Nystagmus und Partialverlust des Gehörs aufwies.

Näher dargelegt sei hier der Fall eines zum Zeitpunkt der 1. Lp 51 Tage alten Mädchens, bei dem die Meningitis schwerste Defekte hervorrief:

Kbl. 1431/67: Die Erkennung der Meningitis war bei diesem Säugling schwierig und erfolgte verspätet, da das Frühgeborene die ersten 7 Lebenswochen an einem auswärtigen Krankenhaus zur Aufzucht war, wo es unter der Diagnose "prä-perinatale Hirnschädigung und Hirnblutung infolge Geburtstrauma" gepflegt wurde. Bei der Aufnahme in Erlangen fand man bei dem Mädchen u.a. eine träge Pupillenlichtreaktion, der Kopfumfang lag weit über der Altersnorm, als Zeichen der Spastik bestand an Armen und Beinen

ein erhöhter Muskeltonus.

Bei der Ventrikelpunktion erhielt man stark eitrigen Liquor, ein Erreger war jedoch nicht nachzuweisen.

Im Verlauf des Klinikaufenthalts wurde zur Entlastung des Hydrocephalus occlusus ein Spitz-Holter Ventil implantiert. Bei dem Mädchen kam es zu wiederholten Krampfanfällen. Als weitere neurologische Komplikation bestanden eine einseitige Opticusatrophie sowie eine Abducensparese auf dem einen und eine Oculomotoriusparese auf dem anderen Auge.

6) Zerebralparesen

Diesen Fall nicht mitgerechnet, da die Zerebralparese wohl auf die perinatale Hirnschädigung zurückzuführen ist, boten insgesamt 7 Patienten aus der Gruppe unter 3 Monate spastische Zeichen (vgl. Abbildung N^o 11, S.65). Mit einer Rate von 28% war diese Komplikation hier somit wesentlich häufiger als bei den älteren Kindern, wo nur 5 von 104 Überlebenden Symptome einer Zerebralparese hatten.

4 Patienten, bei denen 2mal E.coli, einmal Pyocyaneus und einmal Klebsiella ätiologisch verantwortlich waren, hatten Reflex- und/oder Tonussteigerungen; ein Kind mit Streptokokkenmeningitis wies bei Entlassung erhöhten Muskeltonus und Adduktorensasmus auf, und bei einem kleinen Patienten (kein Erregernachweis) ergab die abschließende Untersuchung spastische Diplegie der Beine.

Zeichen einer Zerebralparese fanden sich auch noch bei 2 Fällen mit Exitus letalis: Ein Klebsiellapatient hatte präfinal einen gesteigerten Muskeltonus, und bei einem Kind mit Colimeningitis fiel eine schlaffe Armlähmung auf, die vor dem Tod jedoch nicht mehr in das spastische Stadium überging.

Verschiedentlich wurde nach überwundener Meningitis auch bei Patienten, jünger als 3 Monate, geistige und statomotorische Retardierung als Folge der Hirnhautentzündung gefunden. Aufgrund des jungen Alters der Kinder waren Entwicklungsrückstände, sofern überhaupt feststellbar, in der Regel keinesfalls eklatant. Häufiger wurden die Patienten in einem augenscheinlich altersgemäßen Zustand aus der Klinik entlassen und wiesen erst bei

späteren Aufnahmen schwere Retardierung gegenüber ihren Altersgenossen auf (z.B. Kbl.: 1216/75, vgl. S. 68).

Somit stellt das Zurückbleiben in der Ausbildung von geistigen und motorischen Fähigkeiten im besonderen bei Neugeborenenmeningitiden vor allem eine Spätkomplikation dar, deren Ausmaß die langzeitige Beobachtung der Patienten ergibt.

Symptome der Meningitis tuberculosa

Die Häufigkeiten der Symptome der tuberkulösen Meningitis bis zur Einleitung einer tuberkulostatischen Therapie sind in Diagramm N^o 12 (siehe S. 84) aufgeführt. Zugrunde liegt die Auswertung der Krankheitsverläufe von 17 Patienten mit Meningitis tuberculosa.

Unterschiede in der Art und Häufigkeit der Symptome zwischen den Mycobakterien und den Erregern der eitrigen Meningitiden bei Patienten, älter als 2 Monate, sind nicht allein auf die spezifische Pathogenität der Erreger zurückzuführen; sicher spielt auch das Alter der Patienten eine Rolle. Außerdem war die Diagnose der Tuberkelbakterien zum Teil sehr problematisch, was lange Verzögerungen bis zur Einleitung einer antituberkulösen Therapie zur Folge hatte. Während der Nachweis einer eitrigen Meningitis mit dem Beginn einer adäquaten Therapie zusammenfällt, ist bei der tuberkulösen Hirnhautentzündung bisweilen der Zeitraum von der Meningitisdiagnose bis zur Aufnahme der tuberkulostatischen Therapie länger als die Periode vom Auftreten der ersten Symptome bis zur ersten Lp. Der Median der zeitlichen Intervalle vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Beginn der tuberkulostatischen Therapie beträgt 14 Tage (1.Quartil: 9 Tage; 3.Quartil: 22 Tage). Die Zeitdauer des unbehandelten Fortschreitens der Meningitis ist hier somit wesentlich länger als bei der eitrigen Meningitis bei Patienten, älter als 2 Monate, bei denen 51% der Fälle innerhalb der ersten beiden Tage diagnostiziert wurden (vgl. S.116).

1) Meningismus

Das wichtigste Krankheitszeichen auch bei der tuberkulösen Meningitis ist die Nackensteifigkeit. Sie wurde bis zum Beginn einer spezifischen Therapie in 14 der 17 Fälle festgestellt. Dies entspricht einer Häufigkeit von über 80% und liegt damit in der Bandbreite des Auftretens bei den Erregern eitriger Meningitiden bei Patienten, älter als 2 Monate.

Bei 3 Kindern wurde kein Meningismus gefunden. Die folgende

Krankengeschichte stellt hierbei in mehrerer Hinsicht einen Sonderfall dar:

Kbl. 2162/74: Es handelt sich um den jüngsten Patienten mit Tb-Meningitis, ein 6 Monate altes türkisches Mädchen, das von seinen Eltern am ersten(?) Krankheitstag in eine auswärtige Klinik gebracht worden war. Dort wurde es zunehmend somnolent, 2 Krampfanfälle traten auf, die Lp ergab eine Meningitis mit 160 Zellen/mm³ im Liquor und einer Eiweißkonzentration von 137 mg%. Wegen einer lokalisierten Aktivitätsanreicherung im Szintigramm erfolgte die Überweisung an die neurochirurgische Universitätsklinik, Erlangen. Dort fand man eine frontobasale cerebrale Zyste bei leukozytärer Meningitis. Nach der Op blieb das Kind bewußtlos bis zu seinem Tod, 14 Tage später. Statusartige Krämpfe traten auf. Die Sektion erbrachte außer einer hochgradigen Hirnschwellung mit Sinusthrombose als Überraschungsbefund die Epitheloidzelltuberkulose eines mediastinalen Lymphknotens, worauf sich die postmortale Erregerdiagnose stützte.

Während hier die Krankheit letal und im anderen Fall (Kbl.: 3219/76) mit schweren Defekten endete, nahm die dritte Tb-Meningitis ohne das Symptom "Meningismus" einen vergleichsweise benignen Ausgang:

Kbl. 1869/68: Der 4-jährige Junge erkrankte mit Fieber und Appetitlosigkeit und war auffallend weinerlich. 5 Tage später bereits erbrachte eine Röntgenaufnahme des Thorax die Diagnose "Miliartuberkulose", und das Kind wurde in die Erlanger Kinderklinik eingewiesen. Da keinerlei Meningismus bestand, kam der Liquorbefund mit 180 Zellen/mm³, einer Eiweißkonzentration von 1,9 Kafka und einem Glucosespiegel von 28mg% überraschend. Kopfschmerzen traten erst am Tag der 1. Lp auf, etwas später klagte der Patient über Schmerzen bei Berührung. Eine Woche nach Aufnahme konnte eine Chorioiditis tuberculosa festgestellt werden, die im weiteren Verlauf feinnarbig ausheilte. Bei Entlassung fand sich eine geringfügige Erweiterung der Ventrikel, ein schwacher Strabismus convergens sowie leichte Klioni bei Auslösung des ASR.

Das Fehlen der Nackensteifigkeit kann somit bei gutem Allgemein-

zustand des Patienten sowohl Zeichen für ein sehr frühes Erkrankungsstadium sein als auch, bei schweren Begleitsymptomen, einen fortgeschrittenen Grad der Tb-Meningitis anzeigen. Mit zunehmender Bewußtseinseintrübung kann die Nackensteifigkeit wieder verschwinden: So bei einer 12-jährigen Patientin mit letalem Verlauf der Meningitis tuberculosa (Kbl.: 1598/68).

2) Kopfschmerzen

Mit gleicher Häufigkeit wie der Meningismus wurde die Klage der Patienten über Kopfschmerzen registriert (vgl. Abbildung N^o 12, S. 84). Diesem Symptom kommt bei der tuberkulösen Meningitis somit wesentlich größere Bedeutung zu als bei den Meningokokken-, Pneumokokken- und Hämophiluserkrankungen, bei denen insgesamt nur ein Viertel der Kinder über Cephalgien klagte. Allerdings dürfte hier das höhere Durchschnittsalter der Tb-Patienten mit eine Rolle spielen.

Der charakteristische Stirnkopfschmerz dominierte auch im vorliegenden Patientenkollektiv; soweit Angaben über die Lokalisation der Beschwerden vorliegen, war die Stirn doppelt so oft betroffen wie jede andere Region des Hirnschädels.

Bei den 3 Fällen, in denen keine Kopfschmerzen berichtet werden, handelt es sich um einen 6 Monate alten Säugling (- das Fehlen von Klagen über Kopfschmerzen erklärt sich von selbst -), ein 3^{1/2}-jähriges türkisches Mädchen sowie um einen 4-jährigen Patienten, der fast ein Jahr nach Aufnahme von einer auswärtigen Klinik nach Erlangen überwiesen wurde.

Bei beiden Kleinkindern war der Verlauf ungünstig: Das Türkemädchen krampte lange Zeit, entwickelte einen Hydrocephalus und erblindete. Der auswärtige Patient kam nach Erlangen zur Behandlung, weil er an einer spastischen Hemiparese litt. Daneben bestanden ein schwerer Hydrocephalus sowie eine Facialisparesie, und auch er hatte eine Opticusatrophie bei allerdings noch vorhandenem Sehvermögen.

3) Fieber

Von den 17 Patienten wurde bei 13 vor der Diagnosestellung "Tb-

Meningitis" Fieber als Krankheitszeichen gefunden(76%), also nicht ganz so oft wie bei der eitrigen Meningitis bei Patienten über 2 Monate.

Die 4 Kinder ohne Hyperthermie hatten ganz unterschiedliche Krankheitsverläufe: Während bei dem 6 Monate alten Mädchen der Ausgang letal war(siehe oben, S. 73), blieb ein 16-jähriger ohne Fieber vor der Diagnose(Kbl.: 1758/68, vgl. S. 77) defektfrei.

4) Bewußtseinsstörungen

Gleich häufig wie Fieber war das Symptom Bewußtseinsstörungen (vgl. Abbildung N^o 12, S. 84). 13 Patienten waren apathisch, somnolent oder sogar soporös, bis mit der antituberkulösen Therapie begonnen wurde. 4 von ihnen fielen darüberhinaus durch weinerliches Wesen und Unruhe auf, 2 weitere Patienten durch schrilles Schreien (Hirndruck? Kopfschmerzen?).

Bei den 3 Kindern mit soporöser Bewußtseinslage(18%) nahm die Meningitis einen äußerst ungünstigen Ausgang. Während die 12-jährige Patientin(Kbl.: 1598/68) und der 6 Monate alte Säugling (Kbl.: 2162/74) verstarben, heilte die Erkrankung bei dem anderen 10-jährigen Mädchen mit schwersten Defekten aus(Kbl.: 956/77).

Gegenüber den Meningitiden mit Hämophilus, Pneumokokken und Meningokokken als Erreger wurde ein soporöser Bewußtseinszustand vor Therapiebeginn bei Tuberkelbakterien seltener beobachtet. Die schlechte Prognose bei Auftreten dieses Symptoms ist bei Meningitis tuberculosa offensichtlich.

Bei 3 Kindern wurden keine Veränderungen des Bewußtseinszustandes registriert. Das Spektrum der Komplikationen reichte bei diesen von einer geringfügigen Ventrikelerweiterung(Kbl.: 1761/70) bis zur spastischen Hemiparese, schwerem Hydrocephalus internus und Hirnnervenschädigung(Kbl.: 1919/71). Folgerungen hinsichtlich der Heilungsaussichten bei fehlender Bewußtseins-trübung bis zum Therapiebeginn lassen sich hieraus keine ziehen.

5) Erbrechen

An gleicher Stelle in der Häufigkeit klinischer Zeichen wie bei

den eitrigen Meningitiden bei Patienten über 2 Monate steht Erbrechen bei Meningitis tuberculosa. 12 der 17 Patienten(70%) litten unter Emesis vor Beginn einer antituberkulösen Therapie, 3 weitere Kinder fielen durch Appetitlosigkeit auf, bei 2 wurden diesbezüglich keine Beobachtungen vermerkt.

Wenn man den Fall des 6 Monate alten Säuglings(Kbl.:2162/74, vgl. S. 73) wegen der hier vorliegenden besonderen Umstände wie frühes Erkrankungsalter und Zustand nach Operation einer Hirncyste ausklammert, so findet man bei den Patienten ohne Erbrechen eine überdurchschnittlich gute Heilung: Bei 2 bestanden zum Entlassungszeitpunkt keine pathologischen Befunde mehr, einer hatte eine leichte Abducensparese und einen geringgradigen Hydrocephalus internus, während im vierten Fall zuletzt nur noch Ventrikelerweiterung festgestellt wurde.

6) neurologische Störungen

Die wesentlich längere Zeitdauer vom Beginn erster Meningitiszeichen bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie bei der Tb-Meningitis ist mitverantwortlich, daß gegenüber den eitrigen Meningitiden bei gleichaltrigen Patienten hier mehr und schwerere neurologischpathologische Befunde unter den Erstsymptomen erhoben wurden. Insgesamt boten 11 der 17 Patienten(65%) eine über den Meningismus hinausgehende neurologische Symptomatik; diese bestand in Veränderungen des normalen Muskeltonus oder Reflexstatus, in Nervenausfällen und anderen neurologischen Störungen (vgl. Abbildung N^o 12, S. 84).

Diese Rate wird knapp erreicht von H.influenzae-Patienten, wohingegen nur 20% der Meningokokkenmeningitiden Auffälligkeiten seitens des Nervensystems zeigten, wobei Krämpfe nicht miteingeschlossen sind.

Von den 6 Tb-Patienten, bei denen keine weitere neurologische Symptomatik verzeichnet wurde, verstarb keiner an den Folgen der Meningitis. Allerdings wurde auch keines dieser Kinder mit Restitutio ad integrum entlassen, in 3 Fällen(Kbl.: 3219/76; Kbl.: 3730/70; Kbl.: 1919/71) entwickelten sich sogar schwere Defekte. Somit kann dem Fehlen besonderer neurologischer Symptome in diesem Patientenkollektiv keine prognostische Bedeutung zugerechnet werden.

Bei 7 Kindern ergab die Prüfung des Reflexstatus auffällige Befunde. So waren bei 3 die Reflexe insgesamt oder zum Teil abgeschwächt, einer von diesen hatte aber darüberhinaus einen gesteigerten ASR. Bei 3 weiteren Patienten fand man verstärkte Reflexe, und bei einem 9-jährigen Mädchen(Kbl.: 956/77) wurde bei Aufnahme bereits eine spastische Hemiparese mit beidseits positivem Babinski-Zeichen diagnostiziert.

Besonders häufig bei den Tb-Meningitiskranken waren Augensymptome: So gaben 4 Patienten Sehstörungen an. Eine Reihe der hier angesprochenen Symptome traten im folgenden Fall auf:

Kbl. 1758/68: Am 6. Tag, nachdem es mit Erbrechen begonnen hatte, und es durch Abgeschlagenheit seinen Eltern aufgefallen war, klagte ein knapp 9-jähriges Mädchen über Doppelsehen, begleitet von Kopfschmerzen. 2 Tage später sah es seine Mutter nicht mehr und kam zur Aufnahme in die Kinderklinik Erlangen. Man fand dort Anisocorie, träge Pupillenlichtreaktion sowie einen Strabismus convergens und eine Facialisparese linksseitig. Unter der Therapie besserten sich die Befunde: Bei Entlassung bestanden als einzige Komplikationen noch eine angedeutete Facialisparese sowie ein leichter Hydrocephalus internus.

Dieses Kind war der einzige Patient mit Sehstörungen, bei dem der Ausfall eines Augenmuskelnerven festgestellt wurde. Im Gegensatz dazu klagte ein 10-jähriger Junge über Doppelsehen, obwohl die augenärztliche Untersuchung in einer auswärtigen Klinik keinen pathologischen Befund ergab(Kbl.: 4410/72). Ein weiterer Patient(Kbl.: 3985/75, vgl. S. 82), bei dem die Diagnose "Tb-Meningitis" sich vor allem auf den guten Erfolg der tuberkulostatischen Therapie stützte, klagte wiederholt über Sehstörungen, vor allem beim Fernsehen. Aufgrund des Auftretens dieser Erscheinung bei noch mehr Patienten kann man eine gewisse Spezifität für die Meningitis tuberculosa ableiten, was die Erregerdiagnose in diesem genannten Fall weiter unterstützt.

Alle 4 Patienten mit Sehstörungen unter den Erstsymptomen hatten bei Entlassung, wenn überhaupt, nur leichtere Defekte. Das Heilungsergebnis hier war überdurchschnittlich gut.

Eine fünfte Patientin schließlich(Kbl.: 599/75) hatte zusätzlich

zu Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen zuhause auch noch Augenschmerzen. Auch dieses 7-jährige Mädchen konnte völlig geheilt entlassen werden.

Die Betrachtung der Pupille ergab bei ebenfalls 5 Kranken pathologische Befunde: 4 Kinder hatten eine träge Lichtreaktion, bei 3 fand man eine Anisocorie. Mit 29% Häufigkeit traten diese Symptome bei Tb-Meningitis 3mal so oft auf wie bei Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitiden, während bei H.influenzae etwa jeder fünfte ungleich weite Pupillen und/oder eine verzögerte Lichtreaktion aufwies.

Die Tb-Patienten mit diesen Krankheitszeichen vor Beginn einer adäquaten Therapie hatten eine schlechtere Heilung als jene ohne derartige neurologische Auffälligkeiten. So verstarben aus dieser Gruppe 2 Patienten, während die 3 anderen mehr oder minder schwere Komplikationen davontrugen.

Über diese Symptome hinaus erhielt man eine Vielzahl von weiteren pathologischen neurologischen Befunden: 4 Patienten fielen auf durch Ataxie, etwa durch "schlechtes Laufen" und durch "ausfahrende Bewegungen". Bei 2 Kindern fand sich eine Dysarthrie: So registrierte man bei Klinikaufnahme eines Mädchens eine verwaschene Sprache(Kbl.: 2357/69), und die Eltern eines 8-jährigen Jungen berichteten, nicht nur Laufen und Armheben seien schlecht gegangen, auch die Zunge sei schlecht beweglich gewesen(Kbl.: 1649/75).

Schließlich zeigte der älteste Patient mit Tb-Meningitis während des dreiviertel Jahres, in dem die Erkrankung ohne spezifische Therapie bei ihm fortbestand, verschiedene, meist leichtere neurologische Störungen, die wohl weitgehend als meningitisbedingt anzusehen sind. Unter anderem bot er Ruhe- und Intentionstremor, ticartige myoklonische Zuckungen und Abweichungen beim Blindgang(Kbl.: 3985/75, vgl. S. 82). Daneben wies dieser Junge auch EEG-Veränderungen auf, ein Symptom, das noch bei einer weiteren Patientin(Kbl.: 956/77) vor Aufnahme einer tuberkulostatischen Therapie vorgefunden wurde.

Weitergehende Ausfälle des Nervensystems in Form von Lähmungen fanden sich im Frühstadium nur bei 2 Kindern. Wie oben geschildert, hatte ein 9-jähriges Mädchen(Kbl.: 1758/68, vgl. S.77)

bei Klinikaufnahme bereits eine Facialisparesie und einen Strabismus convergens, der bei Entlassung nicht mehr nachweisbar war. Ebenfalls bei Verlegung in eine Lungenheilstätte nicht mehr feststellbar war die Hemiparesie eines 10-jährigen Mädchens (Kbl.: 956/77), die bereits bei der Aufnahmeuntersuchung in der Kinderklinik diagnostiziert worden war. In der Folge jedoch entwickelte sich hier eine Spastik schwersten Grades.

7) Hyperästhesie

Gegenüber den obengenannten engeren neurologischen Befunden wie Veränderungen des normalen Muskeltonus, pathologische Pupillenreaktionen etc. trat das Symptom "Überempfindlichkeit" in seiner Bedeutung zurück. Lediglich 3 Patienten von 17 (18%) empfanden Licht- oder Geräuschempfindung als unangenehm oder schmerzhaft (vgl. Abbildung N^o 12, S. 84). Im Gegensatz dazu wurde bei einem Drittel der Meningokokken- und sogar bei fast zwei Drittel der Hämophilusmeningitiden vor allem Berührungsüberempfindlichkeit verzeichnet.

Bei den 3 Tb-Meningitispatienten handelte es sich dabei dagegen um Überempfindlichkeit gegenüber optischen Reizen und bei einem (Kbl.: 1761/70) zusätzlich um akustische Überempfindlichkeit. Außer über unangenehme Lichtempfindung klagte ein Kind (Kbl.: 1649/75) über Doppelsehen, ein anderes (Kbl.: 599/75) hatte zuhause bereits Augenschmerzen angegeben.

8) Krämpfe

Sehr selten war bei Meningitis tuberculosa-Patienten dasjenige Symptom, das bei Meningokokken, Pneumokokken und H. influenzae mit einer Häufigkeit von durchschnittlich 20% den Hauterscheinungen folgte und viel spezifischer auf eine meningoencephale Funktionsstörung hinweist: Das Auftreten von Krämpfen. Nur ein Kind, ein 6 Monate altes Mädchen (Kbl.: 2162/74, vgl. S. 73) hatte Konvulsionen. Wie oben geschildert, war dieser Patient verstorben, ehe die Tuberkulose hatte diagnostiziert und behandelt werden können.

In der Krankengeschichte dieses jüngsten Kindes mit Tb-Meningitis findet sich kein Hinweis auf eine gespannte oder vorgewölbte

te Fontanelle. Da die anderen Tb-Patienten aufgrund ihres Alters dieses Zeichen eines erhöhten Hirndrucks nicht mehr aufweisen konnten, trat dieses Symptom somit bei Tb-Meningitis nicht in Erscheinung.

Ebenfalls ohne Bedeutung unter den Symptomen der Meningitis tuberculosa waren Hautbefunde, sieht man von uncharakteristischen Zeichen wie "Blässe"(3) und "verstärkter Dermographismus ruber"(1) ab.

Auch Atemstörungen fielen nicht auf bei den Patienten der Tb-Meningitis; allerdings könnte das Auftreten von Hyperventilationstetanien bei dem 15-jährigen Patienten(Kbl.: 3985/75, siehe unten) hierher gerechnet werden, sofern diese überhaupt in Zusammenhang mit der Meningitis tuberculosa stehen. Zu erwähnen ist dabei, daß auch bei einem 8-jährigen Jungen(Kbl.: 1649/75) im weiteren Verlauf nach erfolgter Liquorsanierung eine "Tetanie mit Pfötchenstellung bei vertiefter Atmung" berichtet wird; eine solche Dysregulation als Folge der Meningitis erscheint deshalb möglich.

9) abdominale Symptome

Abdominale Beschwerden als Symptom der Meningitis tuberculosa wurden anfangs meist verkannt: 3 der 17 Tb-Meningitispatienten hatten bei Krankheitsbeginn Bauchschmerzen, ein vierter litt zu Beginn an schwerer Enteritis. Dies entspricht einer Rate von über 20%, wohingegen im Durchschnitt nur 12% der Patienten mit Meningokokken, Pneumokokken und Hämophilus als Erreger solche Krankheitszeichen boten.

Ein 10-jähriges Mädchen hatte bei der Aufnahme in einer auswärtigen Klinik neben meningitischen Symptomen abdominalen Druckschmerz(Kbl.: 956/77). Gravierender noch waren diese Beschwerden bei einem 8-jährigen Jungen(Kbl.: 1649/75), der 3 Wochen vor Diagnose der Meningitis tuberculosa unter der Verdachtsdiagnose "Appendicitis" ins Krankenhaus eingewiesen wurde(Kbl.: 1649/75). Am Wurmfortsatz fand sich jedoch kein pathologischer Befund. In den folgenden Tagen traten weitere Symptome wie Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit und Meningismus hinzu und vervollständigten das Bild der Meningitis.

Ganz ähnlich war der Verlauf bei einem 12 Jahre alten Jungen,

der am ersten Tag fieberte und erbrach (Kbl.: 1761/70). Tags darauf klagte er über Kopfschmerzen und wies deutlichen Druckschmerz am Mc Burney-Punkt auf, so daß auch er mit "Blinddarmverdacht" in die Klinik eingewiesen wurde. Am 10. Tag traten dort erst Nackenschmerzen und Nackensteifigkeit sowie Überempfindlichkeit gegenüber Licht und Geräuschen auf. Die einen Tag später in Erlangen durchgeführte Lp erbrachte 164 Zellen/mm³, eine Eiweißkonzentration von 4 Kafka-Einheiten sowie einen Glucosespiegel im Liquor von 36mg%.

Merkwürdig war schließlich auch der Erkrankungsbeginn bei einem 3¹/₂-jährigen Mädchen (Kbl.: 3730/70). Dieses erkrankte akut mit sehr starkem Erbrechen und Durchfällen, so daß die Einweisungsdiagnose in eine auswärtige Klinik, 4 Tage später, auf "Enteritis" lautete. Bei Aufnahme lag allerdings bereits mäßiger Meningismus vor, und die Röntgen-Thoraxaufnahme zeigte den tuberkulösen Primärherd. Die am selben Tag durchgeführte Lp ergab 310 Zellen/mm³ bei einer Glucosekonzentration von 29mg% und stark positiver Eiweißreaktion im Liquor.

Alle 4 Patienten mit abdominalen Symptomen überlebten die Meningitis tuberculosa. Die Komplikationsrate in dieser Gruppe unterscheidet sich nicht von dem Ausmaß an Defektheilungen bei den anderen Tb-Meningitispatienten.

Anamnestiche Hinweise auf eine Meningitis tuberculosa fanden sich nur wenige. Bei 2 Kindern war eine Woche bzw. einen Monat vor Krankenhausaufnahme eine Bronchitis diagnostiziert worden. Grippe vor Krankheitsbeginn wurde in 3 Fällen angegeben.

Ebenfalls bei 3 Patienten wurde als Nebenbefund bei Klinikaufnahme eine Tonsillitis festgestellt, die bei einem 4-jährigen Jungen als Angina follicularis imponierte.

In 6 Fällen fiel bei der Aufnahmeuntersuchung der reduzierte Allgemein- und Ernährungszustand der Tb-Meningitiskranken auf. Ein 9-jähriges Mädchen wurde als "mager", ein 15 Jahre alter Junge als "asthenisch" bezeichnet, ein knapp 5-jähriger kam in ungepflegtem Allgemeinzustand, und in einem Fall wurde eine Gewichtsabnahme von 4 Pfund in letzter Zeit berichtet. Bei 2 Patienten schließlich bestand ein Untergewicht von 4 bzw. 2 Kilogramm.

Im Gegensatz dazu waren bei eitrigen Meningitiden in der glei-

chen Altersgruppe nur 2 Patienten durch schlechten Pflegezustand aufgefallen, und ein Kind befand sich in "dystrophem Allgemeinzustand".

Als Beispiel für die Vielfalt der Symptome und die möglichen Probleme der Diagnose bei Meningitis tuberculosa sei zuletzt die Erkrankung des 15-jährigen Jungen geschildert. Extrem lange Zeitdauer bis zum Beginn einer spezifischen Therapie, uncharakteristische Krankheitszeichen bei beständiger Pleozytose und dennoch praktisch defektfreie Heilung kennzeichnen diesen Meningitisverlauf:

Kbl. 3985/75: Im Alter von 15 Jahren kam der BCG-geimpfte Junge zum erstenmal in ein auswärtiges Krankenhaus. 2 Wochen zuvor war der Lehrling erkältet gewesen, der Hausarzt hatte eine bestehende Nackensteifigkeit erfolgreich mit Salben und Spritzen behandelt. Eine Woche vor Klinikaufnahme erkrankte der Junge mit täglichem Erbrechen. Darüberhinaus klagte er über anfallsweise Sehstörungen bei Fernsehen.

Unter dem Verdacht einer starken psychischen Komponente im Krankheitsbild erhielt der Patient Psychopharmaka (Psyquil) mit dem Resultat, daß sich ein schweres dyskinetisches Syndrom entwickelte. Trismus und Glossospasmen, begleitet von Erstickungsanfällen, bildeten den Grund der Überweisung an die Universitätskinderklinik. Bilder einer Torsionsdystonie und athetotische Bewegungsmuster interpretierte man hier im Zusammenhang mit der Psyquil-Behandlung.

Die Lp₃ erbrachte eine Meningitis mit 230 Zellen pro mm³ sowie einer Glucosekonzentration von 38mg% bei einem Blutzucker von 145mg%.

Der Verdacht auf eine Meningitis tuberculosa wurde geäußert und eine Neoteben-Ethambutol-Therapie begonnen. Nachdem ein Erregernachweis jedoch beständig mißlang, die Röntgen-Thoraxaufnahme keinen spezifischen Befund erbrachte und vor allem, weil der Mendel-Mantoux-Test nur in einer Verdünnung von 1:10 positiv war, setzte man die spezifische Therapie nach 14 Tagen wieder ab.

Nach 2 Wochen ohne Tuberkulostatika, während denen die Liquorzellzahl von 80 auf 470 Zellen pro mm³ angestiegen war, wurde nochmals 3 Wochen lang Rifampicin, Myambutol und INH gegeben, jedoch ohne deutliche Verbesserung im Liquorstatus.

Die folgenden 7 Monate blieb der Patient ohne antituberkulöse Therapie. Während dieser Zeit bot er eine Vielzahl von Symptomen: Er hatte wiederholt tetanische Anfälle, die z.B. durch blendendes Licht auslösbar waren. Kopfschmerzen und

Nackenschmerzen ohne Opisthotonus bestanden weiter. Dazu klagte er über Schwindel. Den behandelnden Ärzten fiel ein Klonus bei Auslösung des ASR auf, ticartiges Zucken an Händen und im Gesicht wurde beobachtet. Bei der Entlassung nach 5 Monaten wurde ein Ruhe- und Intentionstremor vermerkt. Psychisch machte der Junge einen alterierten Eindruck, er war antriebslos und schlapp.

Im Verlauf der folgenden 3 Klinikaufnahmen in einem Zeitraum von 4 Monaten änderte sich sein Zustand nicht. Die Sehstörungen beim Fernsehen bestanden weiter, v.a. nach dem Absetzen von Limbatril. Das Lasague'sche Zeichen war bei 60° positiv, der Blindgangversuch erbrachte eine Gangabweichung nach rechts. Im EEG war die Grundaktivität zu langsam im Sinne einer leichten Allgemeinstörung.

Bei der 5. Aufnahme endlich entschloß man sich angesichts von 240 Zellen/mm³, einer Eiweißkonzentration von 6 Kafka-Einheiten und eines nicht mehr nachweisbaren Glucosespiegels im Liquor, die antituberkulöse Therapie mit Streptomycin, INH und Myambutol wiederaufzunehmen.

Innerhalb von 40 Tagen besserte sich der Befund der Lp auf 3 Zellen/mm³, eine Eiweißkonzentration von 3 Kafka sowie eine Glucosekonzentration von 36mg% überzeugend.

Außer einer noch feststellbaren, doch bereits gebesserten Gangunsicherheit, gekennzeichnet durch Fallneigung beim Gehen und Stehen, konnten bei Entlassung keine auffälligen Befunde mehr erhoben werden.

Die Diagnose "Meningitis tuberculosa" stützt sich hier somit im wesentlichen auf das hervorragende Ansprechen der spezifischen Therapie. Es ist bemerkenswert, daß trotz monatelangen Fehlens einer adäquaten Behandlung keine wesentlichen Defekte auftraten. Möglicherweise ist dies der BCG-Impfung dieses Kindes zu danken.

Abbildung N^o 12

SYMPTOME BEI 17 PATIENTEN MIT MENINGITIS TUBERCULOSA

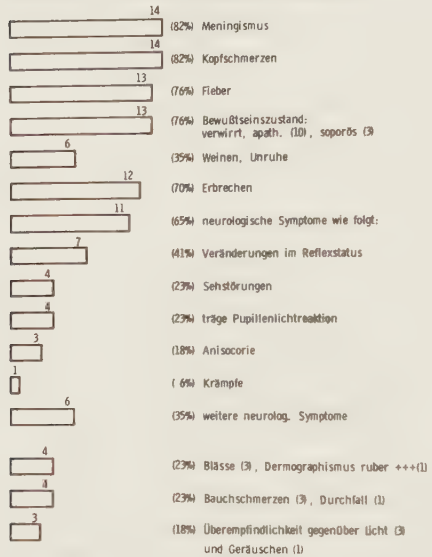
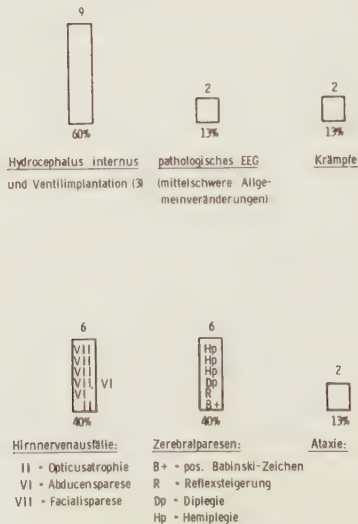


Abbildung N^o 13

KOMPLIKATIONEN BEI 15 ÜBERLEBENDEN DER MENINGITIS TUBERCULOSA



Komplikationen - Fälle mit letalem Ausgang bei Tb-Meningitis

Die Meningitis tuberculosa nahm bei 2 der 17 Patienten einen tödlichen Ausgang. Mit 12% liegt die Letalität mehr als doppelt so hoch wie bei den übrigen eitrigen Meningitiden bei Patienten, älter als 2 Monate. Die 12% stimmen überein mit dem Ergebnis zweier Sammelstatistiken von Schwabe (Lit. 132), die sich auf 660 Tb-Meningitisfälle stützen. Die Letalität in diesen Kollektiven betrug 15 bzw. 17%.

Ein 6 Monate alter Säugling (Kbl.: 2162/74, vgl. S. 73) und eine 12¹/₂ Jahre alte Schülerin (Kbl.: 1598/68) starben an den Folgen der Meningitis tuberculosa. Während das kleine Mädchen in den 18 Krankheitstagen bis zu seinem Tod keine antituberkulöse Therapie erhielt, wurde die Schülerin erst sehr spät, ab dem 30. Krankheitstag mit Tuberkulostatika behandelt. Zu diesem Zeitpunkt war die zunehmend kachektisch werdende Patientin bereits soporös, Krämpfe traten auf, die 12-jährige verstarb 53 Tage nach Krankheitsbeginn.

Unterschiedlich waren bei den beiden Kindern die letzten vor dem Tod erhaltenen Liquorwerte: Während bei dem Säugling die Glucosekonzentration nicht mehr meßbar, und der Liquor 20 Zellen pro mm³ und eine Eiweißkonzentration von 5 Kafka-Einheiten enthielt, war bei der Schülerin umgekehrt der Zuckergehalt mit 70 mg% unauffällig, schwer pathologisch dagegen waren Eiweiß mit 16 Kafka-Einheiten und Zellzahl mit 370/mm³.

Komplikationen bei geheilten Tb-Meningitispatienten

Bei den überlebenden 15 Patienten mit Meningitis tuberculosa traten nach Diagnosestellung in der Art und Schwere unterschiedliche Komplikationen auf. Die Feststellung der Defekte bezieht sich auf den Zeitpunkt der Entlassung aus jener Klinik, in der die Sanierung des Liquors erreicht wurde. Diese Definition war erforderlich, da die Patienten in verschiedenen Stadien des Heilungsverlaufes aus der Universitätskinderklinik nach Hause entlassen oder an andere Behandlungsstätten verlegt wurden. Nachteil dieser "Synchronisierung" der Beobachtungen ist, daß ein Patient erst fast 2 Jahre nach Krankheitsbeginn nach Erlangen kam, als das Entzündungsgeschehen lange abgeklungen war,

während ein anderes Kind mit noch pathologischem Liquor an die überweisende Klinik wieder zurückverlegt werden mußte. In beiden Fällen mußten die bei Liquorsanierung noch bestehenden Komplikationen soweit wie möglich aus den Arztbriefen entnommen werden.

Von den 15 überlebenden Patienten hatten 4 oder 27% eine Restitutio ad integrum, bei den anderen 73% heilte die Meningitis mit Komplikationen aus. Die hier beobachtete Komplikationsrate übersteigt damit sogar noch die bei H.influenzae erhaltene Quote von 69%, liegt jedoch unter der Häufigkeit bei Neugeborenenmeningitiden, die sich auf 87% beläuft.

1) Hydrocephalus internus

Hauptkomplikation auch der Meningitis tuberculosa war die Entstehung eines Hydrocephalus internus. 8 der 11 Patienten, bei denen vor Entlassung ein Echoencephalogramm durchgeführt worden war, wiesen Ventrikelerweiterungen auf. Bei einem zwölften Kind finden sich keine Werte über die Ausdehnung der Ventrikelräume zum Zeitpunkt der Liquorsanierung; der später in Erlangen gefundene schwere Hydrocephalus internus mit Durchmesser des 3. Ventrikels von 10 - 14 mm läßt jedoch die Annahme zu, daß bereits bei der ersten Entlassung des Kindes eine Liquorabflußstörung vorlag. Das Auftreten dieser Komplikation bei 9 von 15 Patienten entspricht einer Rate von 60% und übertrifft die bei H.influenzae beobachtete Häufigkeit (vgl. Abbildung N^o 13, S. 84).

3 Kindern mit Tb-Meningitis wurde eine Spitz-Holter Drainage implantiert; im Fall eines 8³/₄ Jahre alten Schülers (Kbl.: 1649/75, vgl. S. 80) wurde der ventriculoatriale Shunt erst nach Liquorsanierung eingerichtet.

2) EEG-Veränderungen

Im Gegensatz dazu waren EEG-Veränderungen bei Tb-Meningitisfällen von geringerer Bedeutung als bei der Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Gruppe. Bei 10 Patienten wurde vor

Entlassung ein EEG geschrieben, jedoch nur bei 2 Kindern fand sich ein pathologischer Befund. Dies entspricht bei einer Gesamtzahl von 15 überlebenden Patienten einer Häufigkeit von 13% (vgl. Abbildung N^o 13, S. 84). In beiden Fällen handelte es sich bis zuletzt um mittelschwere Allgemeinveränderungen. Daneben bestanden weitere Komplikationen bei den 2 Kindern. Allerdings waren bei 7 der zuletzt ohne pathologischen EEG-Befund Entlassenen im Verlauf des Klinikaufenthalts bei vorhergegangenen Untersuchungen mehr oder minder schwere Veränderungen registriert worden. Von einem achten Patienten, der mit noch pathologischem Liquorstatus von einer auswärtigen Klinik nach Erlangen überwiesen wurde, liegen keine Informationen über dort erhobene Befunde vor. Schließlich spiegelten die EEGs der Kinder mit letalem Ausgang bei beiden die Schwere der Erkrankung wider. Während die Schülerin präfinal drittgradige Allgemeinveränderungen aufwies, fand man bei dem Säugling eine fast an das Nulllinien-EEG heranreichende Spannungsarmut.

3) Krämpfe

Von den klinisch diagnostizierten Komplikationen tuberkulöser Meningitis stand das Auftreten von Krämpfen an letzter Stelle. Nur 2, später mit Defektheilung entlassene Patienten hatten Konvulsionen als Folge der Meningitis, was einer Häufigkeit unter den Überlebenden von nur 13% entspricht.

Im Vergleich dazu lag die Rate dieser Komplikation bei Meningokokken in der gleichen Größenordnung, wohingegen bei Pneumokokken und H.influenzae der Anteil krampfender Kinder nach Klinikaufnahme sich auf das Doppelte bzw. Dreifache belief (vgl. Tabelle N^o 3, S. 52).

Der Heilungserfolg der Tb-Meningitiden mit Anfällen war schlecht. Während im einen Fall (Kbl.: 425/68) bei Entlassung ein schwerer Hydrocephalus internus vorlag, hatte der andere Patient (Kbl.: 3730/70) über diese Komplikation hinaus noch eine Opticusatrophie beiderseitig, Ataxie und positiven Babinski-Reflex.

4) Mirnnervenausfälle

Als Komplikation wesentlich bedeutender als bei den eitrigen Meningitiden in der gleichen Altersgruppe waren bei Mycobakterien Hirnnervenschädigungen. Insgesamt 6 Patienten hatten bei Entlassung Defekte dieser Art, entsprechend einer Häufigkeit von 40% unter den 15 Überlebenden. Demgegenüber hatten bei H. influenzae nur 2 von 12 Überlebenden Patienten (17%) Hirnnervenschädigungen.

Die bei Liquorsanierung nachweisbaren Hirnnervenschädigungen betrafen 4mal den N. facialis, wobei bei einem Patienten außerdem noch eine leichte Abducensparese bestand (Kbl.: 3219/76). Eine bei diesem Jungen zusätzlich aufgetretene Hypoglossusparese hatte sich bereits wieder zurückgebildet. Einmal war der N. abducens isoliert betroffen (Kbl.: 1869/68), und ein Kind (Kbl.: 3730/70) erlitt eine Opticusatrophie mit fast vollständiger Amaurose.

Darüberhinaus wiesen von diesen 6 Patienten 2 Kinder als vorübergehende Befunde eine Abducenslähmung auf, bei einem entwickelte sich im weiteren Verlauf ebenfalls eine Sehnervenatrophie.

Von den Kindern, die bei Entlassung seitens der Hirnnerven ohne pathologischen Befund waren, hatte ein Patient vorübergehend eine Facialisparese. Bei späteren Aufnahmen fand man in einem Fall (Kbl.: 1649/75) eine Opticusschädigung, die in Zusammenhang mit der Ethambutol-Therapie gesehen wurde. Schließlich diagnostizierte man bei einem Mädchen während des Pleozytosestadiums vorübergehend eine Neuritis des Sehnerven. Auch hier stellte man bei späterer Wiederaufnahme in der Universitätsklinik eine beginnende Opticusatrophie fest.

Nimmt zu den bei Entlassung bestehenden Hirnnervenausfällen noch jene hinzu, die entweder bis zu diesem Zeitpunkt bereits nicht mehr nachweisbar waren oder die erst im weiteren Verlauf danach auftraten, so erhält man solche Schädigungen bei 9 der 15 überlebenden Tb-Meningitispatienten, gleich 60%. Allein eine Läsion des Sehnerven trat in insgesamt 4 Fällen auf.

5) Zerebralparesen

Ebenso häufig wie Hirnnervenschädigungen waren zentrale Paresen verschiedenen Schweregrades. 6 Patienten (40%) wiesen bei Ent-

lassung spastische Lähmungszeichen auf. Von diesen litten 3 Kinder an einer Halbseitenlähmung, ein 10-jähriges Mädchen hatte eine schwere Diplegie beider Beine(Kbl.: 956/77), und 2 Kinder wiesen leichtere spastische Symptome auf. Eines von diesen beiden hatte bei Entlassung als einziges Zeichen der zerebralen Parese nur noch gesteigerte Muskeleigenreflexe, nachdem es vorübergehend an einer zunächst schlaffen, dann spastischen Hemiparese gelitten hatte, die sich unter Krankengymnastik aber weitestgehend zurückbildete(Kbl.: 1758/68, vgl. S. 77). Das andere Kind mit nur schwach ausgeprägten Zeichen einer Zerebralparese, ein 4-jähriges Mädchen, bot beidseits einen positiven Babinski-Reflex.

Schließlich trat auch bei einer der an Tb-Meningitis Verstorbenen präfinal eine spastische Lähmung im Sinne einer Tetraplegie auf(Kbl.: 1598/68).

Von der zentralen Parese war nicht nur die Motorik der Extremitäten betroffen. So bestand bei einem Patienten vorübergehend eine zentrale Blasenlähmung, und in einem anderen Fall trat eine reversible Stuhl- und Harninkontinenz auf.

6) Ataxie

Bei 2 Patienten wurde bei Entlassung eine Störungen der Motorik im Sinne einer Ataxie beobachtet. Es waren dies der bei Aufnahme 15-jährige(Kbl.: 3985/75, vgl. S. 82), bei dem als einzige Komplikation der Tb-Meningitis nach Sanierung des Liquors nur Fallneigung im Gehen und Stehen festgestellt wurde, sowie ein knapp 4-jähriges Mädchen(Kbl.: 3730/70, siehe unten).

Ein im Krankenblatt 956/77 vermerkter, im Verlauf der stationären Behandlung aufgetretener Ruhe- und Intentionstremor war bei Entlassung nicht mehr nachweisbar.

Der Fall der 4-jährigen mit Ataxie ist darüberhinaus von Bedeutung, weil auch psychomotorische Beeinträchtigungen im Gefolge der Tb-Meningitis entstanden:

Kbl. 3730/70: Das Kleinkind erkrankte 4 Tage vor Klinikaufnahme mit Erbrechen und Durchfällen. Da diese zuhause nicht beherrschbar waren, erfolgte die Einweisung ins Krankenhaus mit der Diagnose "Enteritis". Man fand dort mäßigen Meningismus und entdeckte einen tuberkulösen Primärherd in der Lunge, so

daß unverzüglich die spezifische Therapie mit Streptothemat, Myambutol und Rimifon aufgenommen wurde. Trotz des frühzeitigen Behandlungsbeginns traten bald Komplikationen auf: Das Mädchen war eine Woche lang bewußtlos, es krampfte in den ersten 4 Monaten wiederholt und entwickelte eine Opticusatrophie mit vollständiger Amaurose.

Bei der Aufnahme in Erlangen fiel der Babinski-Reflex beidseits positiv aus. Das unsichere Sitzen und Gehen wurde als zerebellare Ataxie gedeutet. Die auswärts bis zuletzt bis 70 Zellen pro mm³ schwankenden Liquorwerte normalisierten sich in Erlangen vollständig. Unter klinischer Beobachtung fiel bei dem Mädchen eine Verhaltensstörung auf, die sich darin äußerte, daß das Kind alles Erreichbare in den Mund steckte. Auch bei Entlassung bestanden diese Defekte und überdies noch ein mittelgradiger Hydrocephalus internus weiter.

Auch bei 2 anderen Kindern wurden Verhaltensstörungen festgestellt. Während bei einem Patienten diese vorübergehend bestanden und nach Ventilimplantation sich wesentlich besserten(Kbl.: 3219/76), fiel im anderen Fall(Kbl.: 1919/71) das Verlangen des Kindes, in alle Gegenstände zu beißen, erst in Erlangen auf, nachdem der Liquorstatus auswärts bereits Normalwerte angenommen hatte. Ein bei Therapiebeginn 8-jähriger Junge schließlich(Kbl.: 1649/75) war bei Entlassung zur ambulanten Weiterbehandlung nur teilweise orientiert, was als "cerebrale Allgemeinstörung" gedeutet wurde.

Statistische Auswertung

In die statistische Auswertung wurden 147 Fälle aufgenommen. Außer Acht blieben die Krankenberichte von 7 Neugeborenen, bei denen erst die Sektion die Diagnose "eitrige Meningitis" erbrachte.

Weiterhin ausgeschlossen wurden 1 Salmonellen- und 2 Staph. aureus-Meningitiden bei 3 Säuglingen, jeder im Alter von 5 Monaten. Grund hierfür ist, daß die Einreihung in die Gruppe, Alter als 2 Monate, wegen des dort ganz differenten Erregerspektrums nicht sinnvoll ist. Andererseits verbietet sich die Einreihung dieser Fälle in die Klasse der Neugeborenenmeningitiden, weil auch dort die Keime aus dem Rahmen der übrigen Erreger fallen, und außerdem das Alter der 3 Patienten entgegensteht.

Schließlich wurden auch die 17 Fälle mit Meningitis tuberculosa aufgrund der Besonderheiten dieser Erkrankung nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Zwei Fragestellungen sollten mittels statistischer Methoden bearbeitet werden:

- 1) Bestehen Zusammenhänge zwischen anamnestischen, klinischen und Labordaten bei den Fällen eitriger Meningitis?
- 2) Liegen in der Ausprägung dieser Daten zwischen den einzelnen Erregern bzw. Erregergruppen statistisch signifikante Unterschiede vor?

Folgende Größen wurden in die Auswertung einbezogen:

Persönliche und anamnestische Daten

Alter - zugrundegelegt wurde hier das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme; bei Kindern, die wegen einer anderen Erkrankung sich bereits in der Klinik befanden, das Alter zum Zeitpunkt der 1. Ip.
Die Angaben bezeichnen vollendete Lebensmonate bzw. -jahre, es wurde nicht aufgerundet.

Geschlecht

Antibiotische Anbehandlung - mit diesem Begriff wurde die Gabe von systemwirksamen Antibiotika definiert, wenn diese Medikamente am Tag vor Diagnosestellung durch Lp oder früher, als bereits erste Meningitissymptome vorlagen, verabreicht worden waren. Nicht in die Auswertung aufgenommen wurden solche Fälle, in denen die Art des angewandten Medikamentes nicht hatte erfragt werden können.

Therapiebeginn - dieser Zeitpunkt bezeichnet den Tag der Diagnosestellung durch die Lp und der Einleitung einer adäquaten Therapie, bezogen auf das Auftreten von ersten Meningitissymptomen. Nicht verwendet werden konnten solche Fälle, bei denen aus der Anamnese kein konkreter Zeitpunkt für den Ausbruch der ersten Krankheitszeichen hervorging. Dies traf häufiger zu bei den Neugeborenenmeningitiden, entsprechend der bekannten Symptomenarmut in dieser Gruppe, wohingegen in der Klasse der Patienten, älter als 2 Monate, nur in 3 von 109 Fällen der Zeitpunkt für den Therapiebeginn nicht festgestellt werden konnte.

Krämpfe vor Diagnosestellung - ebenfalls noch zu dieser Klasse wurden Anfälle gerechnet, die zum erstenmal bei der Aufnahmeuntersuchung in der Klinik beobachtet wurden.

Krämpfe nach Diagnosestellung

Krämpfe insgesamt (vor und/oder nach Diagnosestellung)

Komplikationen - unter diesem Begriff sind zusammengefaßt (vgl. auch SS 37ff): das Auftreten von Krämpfen nach Aufnahme des Patienten, die Entstehung eines Subduralergusses oder Abszesses. Weiterhin wurden folgende pathologische Befunde, falls bei Entlassung noch nachweisbar, als Komplikation gewertet: Hydrocephalus internus einschließlich Ventiliplantation, pathologisches EEG, Hirnnervenausfälle, Zerebralparese und Sensibilitätsstörungen. Wegen der niedrigen Fallzahlen war eine Unterscheidung zwischen Einfach- und Mehrfachkomplikationen oder nach Schweregraden nicht sinnvoll, so daß für die statistische Auswertung lediglich die Gegenüberstellung defektfreie Heilung - Komplikation relevant war.

Liquorwerte

Initiale Zellzahl - dies ist die bei der 1.Lp mit pathologischem Ergebnis erhaltene Anzahl von Leukozyten pro mm³ Liquor. Nicht als 1.Lp eingestuft wurden solche Liquorkontrollen zu Beginn einer Meningitis, bei denen Zellzahlen und Eiweiß im Normbereich lagen, und auch keine Bakterien vorgefunden wurden.

Initiale Eiweißkonzentration - die bei der 1.Lp erhaltene, mit der Methode nach Kafka bestimmte Eiweißkonzentration im Liquor.

Leukozytenmaximum - die höchste Leukozytenzahl pro mm³, die während des ersten akuten Anstiegs der Entzündungszellen im Liquor registriert wurde. Leukozytenmaximum und initiale Zellzahl fallen zusammen, wenn in der zweiten durchgeführten Lp bereits ein Abfall der Zellzahlen verzeichnet wurde oder keine weiteren Werte des Zellzahlenverlaufs im akuten Stadium bestimmt oder im Arztbrief berichtet wurden. Besonders bei zunächst an auswärtigen Häusern behandelten Patienten fehlen häufig Informationen über den Zellzahlverlauf auf dem Höhepunkt der Entzündung nach der 1.Lp. Kein Maximum wurde gewertet, wenn in Fällen mit letalem Ausgang nur eine einzige Lp vor dem Tode durchgeführt worden war.

Dachkurve - dieser Begriff bezeichnet einen besonderen Verlauf der Leukozytenzahlen im Liquor, nämlich einen weiteren Anstieg der Zellenkonzentration über den bei der 1.Lp erhaltenen Wert hinaus trotz massiver Antibiotikatherapie. Das Gegenstück zu dieser kurvenform ist ein am Tag nach der 1.Lp bestimmter Zellwert, der bereits unter der initialen Zellzahl liegt. Fälle bei denen die initiale Zellzahl zugleich die höchste erhaltene Leukozytenkonzentration im Liquor war, und bei denen am Tag nach der 1.Lp keine Liquorkontrolle durchgeführt wurde, kamen nicht in die statistische Auswertung, da keine Aussage über die Kurvenform möglich war.

Eiweißschätzwert am 4.Tag - wie aus den Abbildungen N^o 2o ff, (vgl. SS. 139ff) hervorgeht, scheint der Eiweißkonzentration einige Tage nach Therapiebeginn prognostische Bedeutung zuzukommen. Problematisch war jedoch, daß Eiweißbestimmungen am 4. Tag öfters fehlten, und stattdessen Werte von einem der folgenden Tage vorlagen. Deshalb wurde der Versuch unternommen, durch Schätzung auf der Grundlage nachfolgender Konzentrationen den nicht gemessenen Wert des 4. Tages näherungsweise

se zu bestimmen. War das zeitliche Intervall zwischen 2 Eiweißbestimmungen im Liquor nicht länger als 2 Tage, so wurde von einem linearen Verlauf der Eiweißkonzentrationen in dieser Periode ausgegangen, und so der fehlende Wert interpoliert.

Bei noch größerem Zeitraum ohne Bestimmung der Eiweißkonzentration wurde gefordert, daß der Wert am Ende des unbekannten Abschnittes sich bereits 3 Tage nach der letzten vorausgegangenen Eiweißbestimmung eingestellt habe. Das Intervall wurde also aufgegliedert in eine dreitägige Phase mit linearem Abfall des Eiweißspiegels und einen folgenden Abschnitt mit angenommenen konstanten Liquorproteinwerten.

Beispiel: 3. Tag: gemessen = 5K

6. Tag: gemessen = 2K

Folgt: Differenz = 3K in 3 Tagen = 1K/d
Schätzwert für 4. Tag: 4K

Falls keine Messung am 6. Tag und Eiweiß am 8. Tag = 2K:

Annahme, die 2K hätten sich bereits 3 Tage nach dem 3. Tag, also am 6. Tag, eingestellt.

Die Berechnung des Schätzwertes für den 4. Tag erfolgt dann wie oben: = 4K

Aufgrund der Zeichnungen der Eiweißverläufe (vgl. Abbildungen N^o 20 ff) erscheint dieses Näherungsverfahren akzeptabel. Die bei Erkrankungsbeginn erhöhten Eiweißkonzentrationen fallen im allgemeinen kontinuierlich ab und weisen keine starken Schwankungen zwischen den Messungen auf. Erfolgte nach dem 3. Tag keine Eiweißbestimmung mehr, so war keine Schätzung möglich.

Quotient 5.-9. Tag - Aufgrund der Zeichnungen über den Verlauf der Liquorzellzahlen (vgl. Abbildungen N^o 14 ff) wurden Werte für einen "normalen" Abfall der Leukozytenzahlen für den 5. bis 9. Tag, bezogen auf das Zellzahlmaximum, geschätzt.

Als "Normwerte" wurden angenommen:

5.d: 200; 6.d: 150; 7.d: 100; 8.d: 75; 9.d: 50;
Dabei ist berücksichtigt, daß der anfänglich starke Rückgang der Leukozytenkonzentrationen sich verlangsamt, und die Differenzen zwischen den Zellzahlen bei täglicher Messung kleiner werden.

Der im Einzelfall bezüglich dieses Normverlaufs höchste gemessene Wert wurde in Relation zu dem zugehörigen Schätzwert gesetzt und der Quotient errechnet.

z.B.:
$$\frac{\text{Zellzahl gemessen am 7.d}}{\text{"Normwert" für 7.d}} = Q_7$$

(dabei $Q_7 > Q_5, 6, 8 \text{ oder } 9$)

Maximum 10. - 19. Tag - die höchste, in dem Zeitraum vom 10. bis 19. Tag ab dem Maximum ermittelte Leukozytenzahl im Liquor.

Maximum ab 20. Tag - die höchste, ab dem 20. Tag, bezogen auf das Maximum, gemessene Leukozytenzahl pro mm³ Liquor.

Wiederaanstieg - ein solcher wurde angenommen, wenn die Leukozytenwerte nach vorübergehender Besserung im weiteren Verlauf erneut mindestens die 50 Zellen/mm³-Grenze überschritten. Der Zeitpunkt des Wiederanstiegs blieb unberücksichtigt. Fälle, bei denen mangels Lps ein Wiederansteigen der Zellzahlen nicht hätte erkannt werden können, wurden nicht ausgewertet. Dies betraf jene Krankheitsverläufe mit nur einer Lp im Zeitraum vom 1. bis 9. Tag oder ohne Liquorkontrolle vom 5. bis 19. Tag.

Teil 1 - Zusammenhänge zwischen anamnestischen, klinischen und Labordaten bei Meningitis purulenta

Welche möglichen Zusammenhänge im einzelnen im ersten Teil der statistischen Bearbeitung überprüft wurden, weist Tabelle N^o 4 aus. Persönliche, klinische und anamnestische Daten wurden, soweit dies sinnvoll erschien, sowohl untereinander als auch mit den Liquorwerten in Korrelation gesetzt. Besondere Bedeutung wurde etwaigen prognostisch wichtigen Faktoren beigemessen, wie die 16 Tests mit der Größe "Komplikationen" zeigen. Zur sinnvollen Anwendung statistischer Tests war es erforderlich, die einzelnen Erreger zu Gruppen zusammenzuschließen. So erhielt man die meisten gesicherten Zusammenhänge in der 109 Erkrankungen umfassenden Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate, in der Meningokokken, Pneumokokken, H. influenzae und Fälle ohne Erregernachweis mit Kindern, älter als 2 Monate, zusammengefaßt sind. Bei der größten "reinen" Erregergruppe, den Meningokokken mit 41 Fällen, war dagegen wegen des zu kleinen

Tabelle N^o 4: Durchgeführte Zusammenhangsprüfungen mittels
4-Felder-Test (χ^2 oder exakter Fisher-Test)

I) Zusammenhänge zwischen klinischen Daten

	Geschlecht	Alter	antibiot. Anbehandl.	Therapie- beginn	Krämpfe insgesamt	Komplikat.	
Geschlecht	.	.	.	.	.	-	
Alter	.	.	.	.	.	X	"X": Zusammenhang mit P < 5%
antibiot. Anbehandlung	.	-	.	.	.	-	"-": nicht signifikant
Therapiebeginn	.	-	X	.	.	X	
Krämpfe insges.	-	X	-	-	.	X	"." : nicht geprüft
..nach Diagnose	-	X	-	-	.	X	
...vor Diagnose	.	.	.	.	.	X	

II) Zusammenhänge zwischen klinischen und Labordaten

	Geschlecht	Alter	antibiot. Anbehandl.	Therapie- beginn	Krämpfe insgesamt	Komplikat.
Eiweißkonz. am 1. Tag	.	-	-	-	-	-
initiale Zellz.	.	-	X	-	-	-
Zellzahlmax.	-	-	X	X	-	X
Dachkurve	.	-	-	-	X	-
Eiweißschätz- wert am 4. Tag	-	X	-	-	-	X
Wiederanstieg	-	-	-	-	X	X
Quotient 5.-9.d	.	.	-	-	-	-
Maximum 10.-19.d	.	.	.	.	.	-
Maximum ab 20.d	.	.	.	.	.	X

Kollektivumfangs nur einmal eine Aussage auf dem 5%-Niveau möglich (vgl. S. 111). Noch ungünstiger lagen die Verhältnisse in der 38 Patienten zählenden Klasse, jünger als 3 Monate, da hier zusätzlich die Daten häufig unvollständig waren. Die Vereinigung aller 147 Fälle zu einer Gruppe war nicht sinnvoll, weil die Klasse der Patienten, jünger als 3 Monate, sich bezüglich Liquorwerten und Prognose durch eine besondere Eigenständigkeit auszeichnet.

Die Korrelationen in der 109 Fälle umfassenden Gruppe wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft, für die Klassen der Meningokokken und der Patienten unter 3 Monate kam wegen der geringen Fallzahl der "exakte Fisher-Test" zur Anwendung (Lit.-N^o 166).

Tabelle N^o 4 weist insgesamt 57 durchgeführte Zusammenhangsprüfungen aus. Bei dieser Zahl ist eine Reihe zufällig signifikanter Ergebnisse zu erwarten, weshalb eine kritische Interpretation der 18 signifikanten ($P < 5\%$) Beziehungen geboten ist. Im Anhang zu diesem Abschnitt (vgl. S. 110 ff) sind die 4-Felder-Tafeln für die Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate, sowie für die Meningokokken- und Neugeborenengruppe aufgeführt.

Signifikante Zusammenhänge auf dem 5%-Niveau im Kollektiv der Patienten, älter als 2 Monate:

- 1) Krämpfe nach Diagnose sowie Anfälle insgesamt (vor und/oder nach Diagnosestellung) sind bei Säuglingen häufiger als bei älteren Patienten ($P < 0,1\%$ bzw. $P < 5\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 1 und 2, S. 110).
- 2) Der Eiweißschätzwert am 4. Tag liegt bei Säuglingen höher als bei älteren Patienten. Die Normalisierung der erhöhten Liquorproteinspiegel erfolgt somit bei Säuglingen langsamer ($P < 5\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 3, S. 111).
- 3) Patienten mit Diagnosestellung nach dem 2. Tag ab dem Auftreten der ersten Symptome erhielten signifikant häufiger Antibiotika vor der 1. Lp als Kinder mit früher diagnostizier-

ter Erkrankung ($P < 5\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 4, S. 111).

- 4) Bei antibiotischer Anbehandlung liegt die initiale Zellzahl niedriger als in den Fällen ohne Antibiotikagabe vor der 1.Lp ($P < 1\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 5, S. 111).
- 5) Antibiotische Anbehandlung bewirkt ein niedrigeres Zellzahlmaximum als in Fällen ohne Anbehandlung vor Diagnosestellung ($P < 0,1\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 6, S. 111). Auch in der Meningokokkengruppe ist dieser Zusammenhang signifikant auf dem 2%-Niveau.
- 6) In Fällen mit Diagnosestellung nach dem 2.Tag ab Auftreten der ersten Symptome findet sich ein signifikant niedrigeres Zellzahlmaximum ($P < 5\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 7, S. 111). Die Ursache hierfür dürfte in der häufigeren antibiotischen Anbehandlung von Patienten mit verspäteter Diagnosestellung liegen (vgl. oben).
- 7) Wiederanstiege der Zellzahlen im Liquor finden sich signifikant gehäuft bei Patienten mit Krampfanfällen im Verlauf der Meningitis, d.h. vor und/oder nach Meningitisdiagnose ($P < 1\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 8, S. 112).
- 8) Zwischen dem Auftreten von Krämpfen während des Meningitisverlaufs(vor und/oder nach Diagnose) und einem weiteren Anstieg der Liquorzellzahlen nach der 1.Lp besteht ein signifikanter Zusammenhang ($P < 5\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 9, S. 112).
- 9) Komplikationen der Meningitis sind im Säuglingsalter signifikant häufiger als bei älteren Patienten ($P < 1\%$, vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 10, S. 112).
- 10) Ein verzögerter Therapiebeginn nach dem 2. Tag ab dem Auftreten der ersten Symptome zieht signifikant häufiger Komplikationen nach sich als bei frühzeitiger Aufnahme einer adäquaten antibiotischen Behandlung ($P < 5\%$, vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 11, S. 113).

- 11) Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Komplikationen im Meningitisverlauf und dem Auftreten von Krämpfen vor Diagnosestellung ($P < 2\%$), nach Diagnosestellung ($P < 5\%$) sowie insgesamt (vor und/oder nach Diagnosestellung; $P < 2\%$). Für diese Beziehung wurden Krämpfe nach Aufnahme nicht als Komplikation gewertet, sondern nur alle anderen Meningitisfolgen, wie oben unter Definition von "Komplikationen" aufgeführt (vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 12, 13, 14, S. 113).
- 12) Ein höheres Zellzahlmaximum ist signifikant häufiger verbunden mit weniger Komplikationen ($P < 5\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 15, S. 114). Dieser Zusammenhang erklärt sich zum Teil daraus, daß in der 106 Fälle umfassenden Gruppe Meningokokken mit hohem Zellzahlmaximum, jedoch niedriger Komplikationsrate, zusammengeschlossen sind mit H.influenzae und Pneumokokken, bei denen weniger hohe Maxima, jedoch umfangreichere Komplikationen zu beobachten sind. So besteht innerhalb der Meningokokkengruppe kein Zusammenhang zwischen Höhe des Zellzahlmaximums im Liquor und der Komplikationsrate.
- 13) Höhere Eiweißkonzentrationen am 4. Tag (über 2,5 Kafka-Einheiten) gehen einher mit signifikant gehäuften Komplikationen im Meningitisverlauf ($P < 2\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 16, S. 114).
- 14) Zwischen der Häufigkeit von Komplikationen und Wiederanstiegen der Leukozytenzahlen im Liquor besteht ein signifikanter Zusammenhang ($P < 1\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 17, S. 114).
- 15) Eine Leukozytenzahl von über $50/\text{mm}^3$ am 20. Tag ab dem Erreichen des Zellzahlmaximums oder später geht signifikant gehäuft einher mit Komplikationen im Meningitisverlauf ($P < 1\%$; vgl. 4-Felder-Tafeln N^o 18, S. 114).

Zusammenhänge auf der Signifikanzstufe zwischen 5% und 10%

Schließlich seien auch solche Zusammenhänge zwischen Parametern aufgeführt, die die Signifikanzstufe von 5% verfehlten, deren Irrtumswahrscheinlichkeit jedoch noch unter 10% lag. Diese auf dem 10%-Niveau nur schwach abgesicherten Relationen sollen nicht als strenge Beziehungen zwischen den Meningitisverlauf determinierenden Größen gelten; vielmehr können sie die oben aufgeführten, mit niedrigerer Irrtumswahrscheinlichkeit behafteten Zusammenhänge weiter beleuchten. Sie sollen Fragestellungen verdeutlichen und gegebenenfalls die Richtung aufzeigen, in die Arbeiten zum Thema "Meningitis" zielen könnten.

Da diese schwächeren Zusammenhänge zum Teil auch aus der Meningokokken- oder Neugeborenenengruppe stammen, wird im folgenden das Kollektiv, in dem die jeweilige Beziehung zwischen klinischen Daten und Laborwerten auftrat, angegeben.

- 1) Patienten, älter als 2 Monate: Bei antibiotischer Anbehandlung finden sich seltener Dachkurven.
- 2) Meningokokken: Verzögerter Therapiebeginn über den 2. Tag ab dem Auftreten der ersten Symptome ist häufiger bei Säuglingen als bei älteren Patienten. Grund hierfür dürfte die erschwerte Diagnosestellung wegen der weniger klaren Symptome bei Säuglingsmeningitiden sein. Dieser längere Zeitraum bis zur Durchführung der 1. Lp trägt auch bei zur hohen Signifikanz des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patienten und Komplikationen im Verlauf (vgl. oben).
- 3) Patienten, älter als 2 Monate: Verzögerter Therapiebeginn geht häufiger einher mit Krämpfen nach Aufnahme, als dies bei Diagnosestellung innerhalb der ersten beiden Tage der Erkrankung der Fall ist. Dies steht im Einklang mit den oben genannten Zusammenhängen eines verspäteten Therapiebeginns mit gehäuften Rezidiven des Zellzahlverlaufs und erhöhter Neigung zu Komplikationen (vgl. oben).
- 4) Meningokokken: Verzögerter Therapiebeginn zieht am 4. Tag ab der Diagnosestellung einen höheren Eiweißschätzwert

nach sich als bei früherer Aufnahme einer adäquaten antibiotischen Behandlung. Dies entspricht den oben mitgeteilten Zusammenhängen zwischen Therapiebeginn/Komplikationen und Eiweißschätzwert/Komplikationen.

- 5) Patienten, älter als 2 Monate: Ältere Patienten haben meistens ein höheres Zellzahlmaximum im Liquor als Säuglinge. Aus den vorliegenden Ergebnissen ließe sich dieser Umstand vielleicht dadurch erklären, daß bei Meningokokkenfällen unter einem Jahr mehr Zeit bis zur Diagnose verstreicht als bei älteren Patienten (siehe oben, N^o 2). Verzögerter Therapiebeginn jedoch geht , wohl wegen der öfteren antibiotischen Anbehandlung, signifikant häufiger einher mit einem niedrigeren Zellzahlmaximum.
- 6) Meningokokken: Gegenüber älteren Patienten besteht bei Säuglingen eine erhöhte Neigung zu Wiederanstiegen im Verlauf der Leukozytenzahlen im Liquor. Diese Aussage überrascht nicht, fanden sich doch auf dem 1%-Niveau gesicherte Zusammenhänge zwischen Säuglingsalter und gehäuftem Auftreten von Komplikationen sowie zwischen Komplikationen und Wiederanstiegen im Zellzahlverlauf (vgl. oben).
- 7) Patienten, älter als 2 Monate: Rezidive im Zellzahlverlauf finden sich öfter bei Patienten mit Krämpfen vor und/oder nach Aufnahme als in Fällen ohne Anfälle während der Erkrankung. Auch hier sind die Parameter "Krämpfe" und "Wiederanstiege im Zellzahlverlauf" untereinander verbunden durch den gemeinsamen Zusammenhang, der bei beiden zu einer erhöhten Komplikationsneigung besteht (vgl. oben).
- 8) Patienten, älter als 2 Monate: Fälle mit einer höheren initialen Zellzahl, hier über $4000/\text{mm}^3$, sind mit niedrigerer Komplikationsrate behaftet als Verläufe mit niedrigerem Leukozytenwert bei der 1.Lp. Das analoge Ergebnis in der Beziehung Zellzahlmaximum/Komplikationen wurde bereits oben diskutiert.
- 9) Patienten, älter als 2 Monate: Dachkurven, also weitere An-

stiege der Zellzahlen nach der 1.Lp, finden sich häufiger in Fällen mit Komplikationen im Verlauf. Es erscheint plausibel, daß Fälle mit unverzüglichem Rückgang der Liquorzellzahlen, einen Tag nach Therapiebeginn, eine bessere Prognose besitzen als Verläufe mit weiterem Ansteigen der Leukozyten. Eine häufige Komplikation in diesem Zusammenhang scheint das Auftreten von Krämpfen zu sein, da eine signifikante Beziehung zwischen Anfällen und einer Zunahme der Pleozytose bei der 2.Lp vorgefunden wurde (vgl. oben).

- 10) Patienten, älter als 2 Monate: Ein Zellzahlenquotient von über 1,5 während des Zeitraums vom 5. bis 9. Tag nach Zellzahlmaximum geht einher mit einer erhöhten Komplikationsrate. "Quotient größer 1,5" bedeutet, daß ein Leukozytenwert ausgezählt wurde von über 300 Zellen/mm³ am 5. Tag, über 225 am 6. Tag, über 150 am 7. Tag, über 110 am 8. Tag oder über 75 am 9. Tag. Dieser Zusammenhang mit auftretenden Komplikationen zeigt, daß bereits im frühen Stadium eine mehr oder weniger schnelle Normalisierung der Zellzahlen von prognostischer Bedeutung sein kann.
- 11) Neugeborenenengruppe: Von 12 Patienten mit Leukozytenwerten über 200/mm³ am 10. bis 19. Tag ab Zellzahlmaximum traten bei 11 zwei und mehr Komplikationen auf oder die Erkrankung endete tödlich. Bei 11 Kindern mit weniger als 200 Zellen pro mm³ dagegen wiesen 6 gar keine oder nur eine Komplikation auf. Somit wird auch hier für den Zeitraum vom 10. bis 19. Tag ab Maximum sichtbar, daß persistierende hohe Pleozytose im Liquor ein prognostisch ungünstiges Zeichen darstellt. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% erhielt man dieses Ergebnis nur für Leukozytenwerte ab dem 20. Tag nach Maximum, doch weist auch die signifikante Korrelation zwischen Wiederanstiegen des Zellzahlverlaufs und der Komplikationsrate auf diesen Zusammenhang hin (vgl. oben).

Teil 2 - Ausprägungen der anamnestischen, klinischen und Labordaten bei den einzelnen Erregergruppen

Dieser Abschnitt soll die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Erregergruppen hinsichtlich der verschiedenen Daten aufzeigen. Überdies sollen die Häufigkeiten der Ausprägungen der verschiedenen Parameter in der gesamten Population dargestellt werden.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden die Verteilungen bei Meningokokken, Pneumokokken und H.influenzae auf signifikante Unterschiede überprüft. Die statistische Auswertung von Daten gerade dieser 3 Gruppen erschien sinnvoll, weil die Altersverteilung der Patienten bei diesen Erregern sich nur wenig unterscheidet. Die markanten Unterschiede zu den Neugeborenenmeningitiden sind bekannt und bedürfen weniger einer Absicherung mit Wahrscheinlichkeitsmethoden.

Darüberhinaus sollten nicht zuviele rechnerische Vergleiche durchgeführt werden, da damit zwangsläufig die Wahrscheinlichkeit, eine unter $P < 5\%$ auftretende Verteilung zu erhalten, zunimmt. Schließlich sinkt der Wert eines erkannten "signifikanten" Unterschiedes zwischen einer Vielzahl von Gruppen, da die angenommene Alternativhypothese keine Aussage zuläßt, welche Gruppe eine nicht zu erwartende Verteilung besitzt.

Die Alternativhypothese besagt nur, die Unterschiede in den Ausprägungen der Daten sind so groß, daß die gefundenen Werte aus mehr als einer Population stammen müssen bei gegebener Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5%. Die Nullhypothese dagegen lautet, es gibt keine erregerspezifische Ausprägung der Daten, die bei den Erregern gefundenen Verteilungen sind nur Stichproben aus derselben Population.

Wie bereits bei den Prüfungen im Teil 1 dieser Auswertung, war auch hier die niedrige Fallzahl bei den einzelnen Erregergruppen, insbesondere bei H.influenzae mit 13 und bei Pneumokokken mit 21 Patienten, von Nachteil. Nur bei sehr ausgeprägten Unterschieden konnte die Alternativhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% angenommen werden.

Eine Anwendung des Chi-Quadrat-Tests war nicht möglich und somit auch nicht die Entscheidung über Null- und Alternativhypo-

these bei solchen Tafeln, die einen Erwartungswert unter 3 oder 30% aller Erwartungswerte unter 5 enthielten.

Aus der Größe der χ^2 -Werte für die 6-Felder-Tafeln zu den einzelnen Variablen ist zu entnehmen, wie ausgeprägt jeweils die Unterschiede zwischen den 3 Erregergruppen sind.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit α zu den kritischen Werten (χ^2) bei 2 Freiheitsgraden, wie sie eine 6-Felder-Tafel besitzt. (Lit.-N^o 93)

α :	kritischer Wert:
10%	4,60
5%	5,99
1%	9,21

Im Anhang zu diesem Abschnitt sind die 6-Felder-Tafeln für die Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Gruppe sowie die Ausprägungen der Variablen bei Patienten ohne Erregernachweis und in der Neugeborenenengruppe aufgeführt (vgl. SS.115 ff).

1) Geschlecht

Von den in die statistische Auswertung aufgenommenen 147 Patienten waren 58% Jungen und 42% Mädchen. Einzig in der Gruppe der Neugeborenenmeningitiden überwiegt das weibliche Geschlecht leicht. Von den 7 Neugeborenen, bei denen erst die Sektion die Diagnose "eitrige Meningitis" ergab, sind 3 Mädchen. (χ^2 der 6-Felder-Tafel: 0,62)

2) Alter

Der Anteil der Säuglinge in der Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate, schwankt zwischen 31% bei H.influenzae und 43% bei Pneumokokken (χ^2 der 6-Felder-Tafel: 0,52). 77 der 147 Patienten (52%) erkrankten innerhalb des ersten Lebensjahres an Meningitis. Nimmt man noch die 7 Neugeborenenfälle mit postmortalen Diagnosestellung sowie die 2 Staphylokokkenmeningitiden und die Salmonellenerkrankung hinzu,

so traten sogar 55% der eitrigen Meningitiden bei Patienten bis zum Alter von 12 Monaten auf.

3) Antibiotische Anbehandlung

Antibiotika vor der Diagnosestellung der Meningitis erhielten 51 von 144 Patienten (35%). Die Raten bei den einzelnen Gruppen mit nachgewiesenem Erreger liegen eng zusammen und schwanken um 30%. Im Gegensatz dazu fand sich bei 17 von 33 Fällen mit unbekannter Ätiologie (51%) in der Anamnese der Hinweis auf eine Antibiotikabehandlung vor dem Tag der 1.Lp. Aus dieser hohen Anbehandlungsrate bei Meningitiden ohne Erregernachweis geht hervor, daß prädiagnostische Antibiotikagaben die Aussichten auf Identifikation des Erregers verschlechtern ($P < 5\%$). (χ^2 der 6-Felder-Tafel: 1,24)

4) Therapiebeginn

In 62% der Meningokokkenfälle wurde die 1.Lp in den ersten beiden Tagen ab dem Auftreten der ersten Symptome durchgeführt. Es folgen Pneumokokken mit 55% und H.influenzae mit 46% (χ^2 der 6-Felder-Tafel: 1,14). In der Gruppe ohne Erregernachweis liegt der Anteil der Fälle mit verzögerter Diagnose am höchsten. Diese Tatsache steht im Einklang mit dem häufigen Vorkommen antibiotischer Anbehandlung bei diesen Patienten (siehe oben). Die Neugeborenenmeningitiden schließlich fallen auf durch die große Zahl der Fälle, in denen keine Entscheidung über den Zeitpunkt des Therapiebeginns getroffen werden konnte. Ursache hierfür ist die Symptomenarmut sowie das Fehlen spezifischer Krankheitszeichen in dieser Gruppe.

5) Krämpfe

Krämpfe bis zur Aufnahmeuntersuchung in der Klinik hatten insgesamt 18% der 147 Patienten (χ^2 der 6-Felder-Tafel: 0,87), bei 28% aller Fälle traten Anfälle während des Krankenhausaufenthalts als Komplikation der eitrigen Meningitis auf. Schließlich wurde bei über einem Drittel der Kinder (36%) zu irgendeinem Zeitpunkt des Meningitisverlaufs vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Klinikentlassung mindestens

ein Krampfanfall beobachtet ($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 1,26). (Zur Häufigkeit von Anfällen bei den einzelnen Erregergruppen, siehe die betreffenden Abschnitte unter "Symptome" und "Komplikationen").

Die größten Unterschiede zwischen den Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Meningitiden bestehen hinsichtlich der Krämpfe nach Aufnahme, die Häufigkeiten weichen jedoch noch nicht signifikant voneinander ab ($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 3,78). Die Komplikation "Krämpfe" fand sich bei H.influenzae mehr als 3mal so oft wie bei Meningokokkenfällen.

6) Komplikationen

Die Komplikationsraten erstrecken sich zwischen den beiden Extremen, einerseits der Meningokokken mit 39% und andererseits der Neugeborenenmeningitiden mit 87%. Die anderen Gruppen liegen mit ihren Komplikationshäufigkeiten von 60% bis 70% recht dicht zusammen.

Die Unterschiede zwischen Meningokokken, Pneumokokken und H.influenzae sind nicht ganz signifikant, die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt knapp über 5% ($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 5,08). Abweichende Ausprägungen im Ausmaß der Komplikationen in der Dreiergruppe werden vor allem deutlich bei Betrachtung der Anzahl verschiedener Komplikationen pro Patient. Mehr als eine Komplikation fand man nur bei 14 bzw. 15% der Pneumokokken- und Meningokokkenfälle. Dagegen hatten 46% der H.influenzae-Meningitiden 2 oder mehr Komplikationen. Die entsprechende Rate bei Neugeborenenmeningitiden betrug 71%.

Komplikationsfrei war die Heilung in der Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate, bei 50 der 109 Fälle (46%). Ein wesentlich ungünstigeres Bild bietet sich bei den Neugeborenenmeningitiden, von denen nur knapp über 10% einen von Komplikationen unbeeinträchtigten Verlauf nahmen.

Von allen 147 in die statistische Auswertung aufgenommenen Meningitis purulenta-Fällen heilte die Erkrankung nur bei 37% ohne Komplikationen aus. Nimmt man die 10, aus verschiedenen Gründen ausgeschlossenen Fälle mit in die Berechnung auf, so sinkt die Rate komplikationsfreier Heilungen sogar

auf 35%, da von den zehn neun Kinder verstarben, und auch die Salmonellameningitis bei Entlassung mit einem Defektzustand einherging.

7) Dauer des Klinikaufenthalts

Die Dauer des Klinikaufenthalts spiegelt die Schwere der Erkrankung wider. Entsprechend der Häufigkeit von Komplikationen mußten nur 43% von 39 Meningokokkenpatienten länger als 40 Tage in der Klinik bleiben, dagegen 55% von 20 Pneumokokkenfällen und sogar 75% von 12 Kindern mit H.influenzae-Meningitis ($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 3,72). Von den Neugeborenen schließlich konnten nur 17% innerhalb der ersten 40 Tage aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Einen detaillierten Überblick über die Verteilungen der Liquorwerte bei den verschiedenen Erregergruppen in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer bieten die Ausführungen und Abbildungen zu den Leukozytenzahlen und den Eiweißkonzentrationen (vgl. SS120 ff). Im folgenden sollen in erster Linie die Unterschiede zwischen den Liquordaten bei Meningokokken, Pneumokokken und H.influenzae dargestellt werden.

1) Eiweißkonzentration bei der 1.Lp

($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 1,22)

2) Dachkurven ($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 1,09)

Wie aus den kritischen Werten zu entnehmen, bestehen die geringsten Unterschiede innerhalb dieser Dreiergruppe bezüglich der Verteilung der Eiweißkonzentrationen bei der 1.Lp und der Häufigkeit des Auftretens von Dachkurven, d.h. einem weiteren Ansteigen der Leukozytenzahlen nach Therapiebeginn. Während eine solche Zunahme der Pleozytose trotz adäquater Behandlung in den Fällen mit nachgewiesenem Erreger bei Patienten, älter als 2 Monate, durchschnittlich bei 60% beobachtet wurde, lag diese Rate bei Patienten ohne Erregernachweis unter 30%. Grund hierfür ist vermutlich

die besondere Häufigkeit antibiotischer Anbehandlung in der Gruppe mit unbekannter Ätiologie, da ein Zusammenhang, wenn auch bei über 5% Irrtumswahrscheinlichkeit, zwischen prädiagnostischer Antibiotikagabe und einem sofortigen Abfall der Leukozytenkonzentration im Liquor nach Therapiebeginn vorgefunden wurde (vgl. S. 100).

3) Leukozytenmaximum im Liquor ab dem 20. Tag

($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 4,44; vgl. S. 119)

Ausgeprägtere Unterschiede als bei den genannten Parametern bestehen zwischen den Pneumokokken-, Meningokokken- und H.influenzae-Meningitiden hinsichtlich des jenseits des 20. Tages registrierten Zellzahlmaximums im Liquor. Der Anteil der Fälle mit einer Leukozytenkonzentration über 50/mm³ liegt bei H.influenzae mit 58% mehr als doppelt so hoch wie bei Meningokokken.

4) Wiederanstiege im Zellzahlverlauf

($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 5,46; vgl. S. 119)

Erst bei "Wiederanstiegen der Liquorzellzahlen" jedoch unterschreitet die Irrtumswahrscheinlichkeit für einen bestehenden Unterschied zwischen den 3 Erregergruppen die 10%-Grenze. Eine beträchtliche "Rezidiv"-Quote weist H.influenzae mit 61% auf, wiederum wurde bei Meningokokken am seltensten ein Zellzahlanstieg nach vorher bereits erreichter Besserung in den Leukozytenkonzentrationen beobachtet (26%). Die höchste Rate an Wiederanstiegen jedoch besitzt die Gruppe der Neugeborenenmeningitiden. In Übereinstimmung mit der aufgezeigten schlechten prognostischen Bedeutung von Zellzahlrezidiven (vgl. S. 98) wiesen hier in der Gruppe mit der höchsten Komplikationshäufigkeit über 80% der Patienten im Verlauf Wiederanstiege der Leukozytenkonzentrationen auf.

5) Schätzwert der Eiweißkonzentration am 4. Tag

($\hat{\chi}^2$ der 6-Felder-Tafel: 7,34; vgl. S. 118)

Signifikante Unterschiede schließlich bestehen zwischen der Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Gruppe hinsichtlich dreier Variabler aus dem Zellzahl- bzw. Eiweißverlauf.

Wie auch bei anderen Parametern zu beobachten, liegt beim "Schätzwert der Eiweißkonzentration am 4. Tag" in der Ausprägung der Werte zwischen Meningokokken und H.influenzae die stärkste Polarisierung vor. Während über die Hälfte der Meningokokkenfälle am 4. Tag ab Therapiebeginn Eiweißkonzentrationen unter 2,5 Kafka-Einheiten besitzt, erreicht nur ein Zehntel der H.influenzae-Meningitiden einen so niedrigen Spiegel.

- 6) Initiale Zellzahl im Liquor (χ^2 der 6-Felder-Tafel: 8,75; vgl. S. 117)
- 7) Zellzahlmaximum im Liquor (χ^2 der 6-Felder-Tafel: 14,10; vgl. S. 118)

Die Pneumokokkenfälle, die sonst häufig eine Mittelposition zwischen den Werten bei den anderen beiden Erregergruppen einnehmen, liegen hinsichtlich der initialen Zellzahl im Liquor und noch stärker hinsichtlich des Leukozytenmaximums deutlich außerhalb der bei Meningokokken und H.influenzae beobachteten Verteilungen. Bei über 70% der Meningitiden mit grampositiven Diplokokken als Erreger erhielt man ein Zellzahlmaximum unter 5000 Zellen/mm³. Im Gegensatz dazu hatten nur 25% der Patienten mit Meningokokken- oder H.influenzae-Meningitis eine maximale Konzentration der Leukozyten unter dem gleichen Grenzwert. Ähnlich, wenn auch nicht ganz so ausgeprägt, ist der Unterschied bei den Zellzahlen der 1.Lp. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt hier unter 2%, bezüglich des Zellzahlmaximums sogar unter einem Promille.

Anhang zum Teil 1 der statistischen Auswertung:

Zusammenhänge zwischen anamnestischen, klinischen und Labordaten
bei eitriger Meningitis

Schranken der χ^2 -Verteilung für 1 Freiheitsgrad zu gegebener
Irrtumswahrscheinlichkeit α : (Lit.-N^o 93)

α : kritischer Wert:

5%	3,84
2%	5,41
1%	6,63
0,1%	10,83

Unter den Tafeln steht der berechnete χ^2 -Wert bzw. beim exakten
Fisher-Test die Irrtumswahrscheinlichkeit, sofern diese kleiner
ist als 10%.

Spalte 1: Patienten, älter als 2 Monate ($n \leq 109$)

Spalte 2: Meningokokkenmeningitiden ($n \leq 41$)

Spalte 3: Neugeborenenfälle ($n \leq 38$)

1) Alter/Krämpfe insgesamt (vor und/oder nach Diagnosestellung)

	<1J	≥1J		<1J	≥1J	
Krämpfe	16	16	32	5	7	12
keine	23	54	77	10	19	29
	39	70	109	15	26	41

$$\chi^2 = 3,98$$

2) Alter/Krämpfe nach Diagnosestellung

	<1J	≥1J		<1J	≥1J	
Krämpfe	15	7	22	5	1	6
keine	24	63	87	10	25	35
	39	70	109	15	26	41

$$\chi^2 = 12,59$$

$$P < 10\%$$

3) Alter/Eiweißschätzwert am 4. Tag (in Kafka-Einheiten)

	< 1J	≥ 1J		< 1J	≥ 1J	
> 2,5K	17	21	38	3	13	16 < 2K
≤ 2,5K	9	30	39	10	7	17 > 2K
	26	51	77	13	20	33

$$\hat{\chi}^2 = 4,04$$

$$P < 10\%$$

4) Antibiotische Anbehandlung/Therapiebeginn

	≤ 2.d	> 2.d		≤ 2.d	> 2.d		≤ 2.d	> 2.d	
Anbeh.	15	24	39	5	8	13	4	3	7 Anbeh.
keine	38	26	64	19	7	26	13	7	20 keine
	53	50	103	24	15	39	17	10	27

$$\hat{\chi}^2 = 4,24$$

5) Antibiotische Anbehandlung/initiale Zellzahl

	init. Zellz. ≤ 4000	> 4000		init. Zellz. ≤ 5000	> 5000		init. Zellz. ≤ 3000	> 3000	
Anbeh.	26	12	38	9	4	13	4	7	11 Anbeh.
keine	26	38	64	9	17	26	12	11	23 keine
	52	50	102	18	21	39	16	18	34

$$\hat{\chi}^2 = 7,37$$

6) Antibiotische Anbehandlung/Zellzahlmaximum

	Zellz.-Max. ≤ 5000	> 5000		Zellz.-Max. ≤ 10000	> 10000		Zellz.-Max. ≤ 5000	> 5000	
Anbeh.	30	8	38	11	2	13	5	5	10 Anbeh.
keine	22	43	65	8	18	26	9	11	20 keine
	52	51	103	19	20	39	14	16	30

$$\hat{\chi}^2 = 19,5$$

$$P < 2\%$$

7) Therapiebeginn/Zellzahlmaximum

	Zellz.-Max. ≤ 5000			Zellz.-Max. ≤ 10000			Zellz.-Max. ≤ 5000			
	ja	nein		ja	nein		ja	nein		
Th.-<2.d	22	32	54	9	16	25	8	4	12	≤ 2.d
Beg. >2.d	30	19	49	10	4	14	4	6	10	>2.d
	52	51	103	19	20	39	12	10	22	

$$\hat{\chi}^2 = 4,31$$

8) Krämpfe insgesamt/Wiederaanstieg der Zellzahlen (W.)

	Krämpfe ja nein			Krämpfe ja nein			Krämpfe ja nein			
	ja	nein		ja	nein		ja	nein		
W.	17	20	37	6	6	12	16	4	20	W.
kein W.	12	46	58	6	17	23	1	5	6	kein W.
	29	66	95	12	23	35	17	9	26	

$$\hat{\chi}^2 = 6,79$$

9) Krämpfe insgesamt/Dachkurve (D.)

	Krämpfe ja nein			Krämpfe ja nein			Krämpfe ja nein			
	ja	nein		ja	nein		ja	nein		
D.	16	27	43	6	14	20	5	5	10	D.
keine D.	6	31	37	4	12	16	5	2	7	keine D.
	22	58	80	10	26	36	10	7	17	

$$\hat{\chi}^2 = 4,39$$

10) Komplikationen/Alter (in Jahren = J)

	Komplikationen ja nein			Komplikationen ja nein			
	ja	nein		ja	nein		
< 1J	29	10	39	8	7	15	< 1J
≥ 1J	30	40	70	8	18	26	≥ 1J
	59	50	109	16	25	41	Alter

$$\hat{\chi}^2 = 10,01$$

11) Komplikationen/Therapiebeginn

	Komplikationen			Komplikationen			Komplikationen		
	ja	nein		ja	nein		eine keine	mehrere Tod	
Th.- <2.d	23	31	54	7	18	25	5	12	17 <2.d
Beg. >2.d	35	17	52	9	6	15	3	7	10 >2.d
	58	48	106	16	24	40	8	19	27

$$\hat{\chi}^2 = 6,53$$

12) Komplikationen(ohne Krämpfe)/Krämpfe bis zur Diagnose (Kr.)

	Komplikationen			Komplikationen			Komplikationen		
	ja	nein		ja	nein		eine keine	mehrere Tod	
Krämpfe	15	6	21	5	5	10	2	4	6 Kr.
keine	36	52	88	8	23	31	12	20	32 keine
	51	58	109	13	28	41	14	24	38

$$\hat{\chi}^2 = 6,34$$

13) Komplikationen(ohne Krämpfe)/Krämpfe nach Diagnose (Kr.)

	Komplikationen			Komplikationen			Komplikationen		
	ja	nein		ja	nein		eine keine	mehrere Tod	
Krämpfe	15	7	22	3	3	6	8	12	20 Kr.
keine	36	51	87	10	25	35	6	12	18 keine
	51	58	109	13	28	41	14	24	38

$$\hat{\chi}^2 = 5,07$$

14) Komplikationen(ohne Krämpfe)/Krämpfe insgesamt(vor u./o. nach Diagnose)

	Komplikationen			Komplikationen			Komplikationen		
	ja	nein		ja	nein		eine keine	mehrere Tod	
Krämpfe	21	11	32	6	6	12	8	14	22 Kr.
keine	30	47	77	7	22	29	6	10	16 keine
	51	58	109	13	28	41	14	24	38

$$\hat{\chi}^2 = 6,45$$

15) Zellzahlmaximum/Komplikationen

Komp.	Maximum ≤5000			Maximum ≤10000			Maximum ≤5000			Komp. keine/ eine mehrere Tod
	ja	>5000		ja	>10000		ja	>5000		
ja	34	22	56	7	8	15	5	6	11	
nein	20	30	50	13	12	25	9	10	19	
	54	52	106	20	20	40	14	16	30	

$\hat{\chi}^2 = 4,53$

16) Komplikationen/Eiweißschätzwert am 4. Tag (in Kafka-Einheiten)

	Komplikationen			Komplikationen		
	ja	nein		ja	nein	
< 2,5K	10	26	36	3	13	16 ≤ 2K
≥ 2,5K	23	18	41	8	9	17 > 2K
	33	44	77	11	22	33

$\hat{\chi}^2 = 6,28$

17) Komplikationen/Wiederaanstieg der Zellzahlen (W.)

	Komplikationen			Komplikationen			Komplikationen			W.
	ja	nein		ja	nein		keine eine	mehrere Tod		
W.	27	10	37	8	4	12	16	4	20	
kein W.	24	34	58	6	17	23	1	5	6	kein W.
	51	44	95	14	21	35	17	9	26	

$\hat{\chi}^2 = 9,07$

18) Komplikationen/Maximum ab dem 20. Tag

	Komplikationen			Komplikationen			Komplikationen			Max.
	ja	nein		ja	nein		keine eine	mehrere Tod		
Max. ≤ 50	15	23	38	≤ 25	1	11	12	5	1	6 ≤ 50
> 50	20	5	25	> 25	7	5	12	1	11	12 > 50
	35	28	63		8	16	24	6	12	18

$\hat{\chi}^2 = 10,03$ $P < 10\%$

Anhang zum Teil 2 der statistischen Auswertung:

Ausprägung der anamnestischen, klinischen und Labordaten bei den einzelnen Erregergruppen

Die unter den Tafeln stehenden χ^2 -Werte errechnen sich aus den 6-Felder-Tafeln mit den Erregergruppen Meningokokken(Mgk.), Pneumokokken(Pk.) und H.influenzae(H.in.). Die Gruppe der Patienten ohne Erregernachweis(o.Err.) und die Neugeborenenfälle(<3M) wurden nicht in die statistischen Berechnungen mit aufgenommen.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit α zu den kritischen Werten(χ^2) bei 2 Freiheitsgraden, wie sie eine 6-Felder-Tafel besitzt:

α : kritischer Wert: (Lit.-N^o 93)

10%	4,60
5%	5,99
1%	9,21

1) Geschlecht

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
Jungen	27	13	7	47	21	17	85
Mädchen	14	8	6	28	13	21	62
	41	21	13	75			

$$\chi^2 = 0,62$$

2) Alter	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
<1J	15	9	4	28	11	38	77
>1J	26	12	9	47	23		70
	41	21	13	75			

$$\chi^2 = 0,52$$

3) Antibiotische Anbehandlung

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
Anbeh.	13	7	2	22	17	12	51
keine	27	14	10	51	16	26	93
unbeh.	40	21	12	73			

$$\chi^2 = 1,24$$

4) Therapiebeginn

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
≤ 2. Tag	25	11	6	42	12	17	71
> 2. Tag	15	9	7	31	21	10	62
	40	20	13	73			

$$\hat{\chi}^2 = 1,14$$

5) Krämpfe bis Aufnahme

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
Krämpfe	10	3	3	16	5	6	27
keine	31	18	10	59	29	32	120
Krämpfe	41	21	13	75			

$$\hat{\chi}^2 = 0,87$$

6) Krämpfe nach Aufnahme

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
Krämpfe	6	6	5	17	5	20	42
keine	35	15	8	58	29	18	105
Krämpfe	41	21	13	75			

$$\hat{\chi}^2 = 3,78$$

7) Krämpfe insgesamt(vor und/oder nach Aufnahme)

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
Krämpfe	12	7	6	25	7	22	54
keine	29	14	7	50	27	16	93
Krämpfe	41	21	13	75			

$$\hat{\chi}^2 = 1,26$$

8) Komplikationen

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
Komplikat.	16	13	9	38	21	33	92
keine	25	8	4	37	13	5	55
Komplikat.	41	21	13	75			

$$\chi^2 = 5,08$$

Aufschlüsselung der Fälle nach der Zahl der nebeneinander aufgetretenen Komplikationen

	Fälle mit 1 Komplik.	2 Komp.	mehr als 2 Komp.	Tod	Tod oder mehr als 1 Komplikation
Mgk.	10(24%)	4(10%)	1(2%)	1(2%)	6(15%)
Pk.	10(48%)	2(10%)	1(5%)	-	3(14%)
H.in.	3(23%)	4(31%)	1(8%)	1(8%)	6(46%)
o.Err.	11(32%)	2(6%)	5(15%)	3(9%)	10(29%)
<3M	6(16%)	7(18%)	8(21%)	12(32%)	27(71%)

9) Dauer des Klinikaufenthalts

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
≤ 40 Tage	22	9	3	34	16	4	54
> 40 Tage	17	11	9	37	12	20	69
	39	20	12	71			

$$\chi^2 = 3,72$$

10) Initiale Zellzahl im Liquor

	Mgk.	Pk.	H.in.		o.Err.	<3M	insg.
≤ 5000/mm ³	19	16	3	38			
> 5000/mm ³	21	5	9	35			
	40	21	12	73			

$$\chi^2 = 8,75$$

11) Zellzahlmaximum im Liquor

	Mgk.	Pk.	H.in.	
$\leq 5000/\text{mm}^3$	11	15	2	28
$> 5000/\text{mm}^3$	29	6	10	45
	40	21	12	73

$$\hat{\chi}^2 = 14,10$$

12) Eiweißkonzentration bei der 1.Lp (in Kafka-Einheiten)

	Mgk.	Pk.	H.in.	
$\leq 6 \text{ K}$	16	11	4	31
$> 6 \text{ K}$	14	5	4	23
	30	16	8	54

$$\hat{\chi}^2 = 1,22$$

13) Dachkurven

	Mgk.	Pk.	H.in.		o. Err.	$< 3\text{M}$	insg.
Dachkurve	20	12	6	38	5	10	53
keine Dachkurve	16	5	4	25	12	7	44
	36	17	10	63			

$$\hat{\chi}^2 = 1,09$$

14) Schätzwert der Eiweißkonzentration am 4. Tag (Kafka-Einheiten)

	Mgk.	Pk.	H.in.	
$< 2,5 \text{ K}$	19	7	1	27
$\geq 2,5 \text{ K}$	14	11	9	34
	33	18	10	61

$$\hat{\chi}^2 = 7,34$$

15) Wiederanstiege im Zellzahlverlauf

	Mgk.	Pk.	H.in.		o. Err.	< 3M	insg.
Wiederanstieg	9	8	8	25	11	22	58
kein Wiederan.	26	11	5	42	17	5	64
	35	19	13	67			

$$\chi^2 = 5,46$$

16) Zellzahlmaximum vom 10. bis 19. Tag

	Mgk.	Pk.	H.in.	
$\leq 50/\text{mm}^3$	20	9	5	34
$> 50/\text{mm}^3$	8	3	2	13
	28	12	7	47

χ^2 -Test konnte nicht angewandt werden, da in der H.influenzae-Gruppe ein Erwartungswert unter 3 auftritt.

17) Zellzahlmaximum ab dem 20. Tag

	Mgk.	Pk.	H.in.	
$\leq 50/\text{mm}^3$	18	6	5	29
$> 50/\text{mm}^3$	6	6	7	19
	24	12	12	48

$$\chi^2 = 4,44$$

Verläufe der Leukozytenzahlen im Liquor

Die Verläufe der Leukozytenzahlen im Liquor bei eitriger Meningitis wurden unter zwei Gesichtspunkten betrachtet:

Zum einen waren Faktoren im Meningitisablauf des einzelnen Patienten von Interesse, die mit bestimmten Eigenschaften des Leukozytenverlaufs im Liquor einhergingen, etwa die Fragen nach dem Auftreten von Dachkurven, nach der Höhe des Zellzahlmaximums oder nach Wiederanstiegen der Leukozytenkonzentrationen. Solche Zusammenhänge wurden im Teil 1 der statistischen Auswertung geprüft (vgl. SS. 97 ff).

Zum anderen sollte geklärt werden, welche Bedeutung der Erreger für den Leukozytenverlauf im Liquor besitzt, welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Kurvenscharen der verschiedenen Erreger bestehen. Auch hierzu wurden Signifikanzberechnungen durchgeführt (vgl. Teil 2 der statistischen Auswertung, SS. 104 ff).

Die Verläufe der Leukozytenzahlen im Liquor für die Gruppen der Meningokokken, Pneumokokken, H. influenzae, Neugeborenenmeningitiden und Meningitiden ohne Erregernachweis bei Patienten über 2 Monaten wurden in den Abbildungen N^o 14 bis N^o 19 (SS. 127 ff) dargestellt. Es wurden nur Werte des lumbal gewonnenen Liquors aufgenommen, Zellkonzentrationen bei Ventrikel- oder Fontanellenpunktion blieben außer Acht.

Von den 38 Patienten unter 3 Monate, die statistisch ausgewertet wurden, kamen hier nur 29 zur Betrachtung. Beiseite blieben insgesamt 5 Fälle mit nur einer Lp prä mortal; 2 Patienten waren auswärts behandelt worden und kamen erst nach Ablauf der Erkrankung nach Erlangen; 2 weitere Kinder schließlich schieden aus, weil bei ihnen nur Fontanellen- bzw. Ventrikelpunktionen durchgeführt worden waren.

Die Leukozytenzahlen pro mm³ sind auf der Ordinate in logarithmischem Maßstab aufgetragen. Die Zeitpunkte der Bestimmungen der Leukozytenkonzentrationen beziehen sich nicht auf die erste diagnostische Lp, sondern auf den Tag des Erreichens des Zellzahlmaximums im Liquor. Dieser Schritt zur Synchronisierung der Zellzahlverläufe ist sinnvoll, weil den Zellzahlen nach Erreichen des Zellzahlmaximums im Liquor ein annähernd simultaner Ab-

fall gemeinsam ist. Diese Parallelität des Leukozytenverlaufes unter antibiotischer Therapie bliebe verborgen, wenn einheitlich die 1.Lp als Anfangspunkt der Zellzahlverläufe herangezogen würde. Stattdessen sind Lp-Ergebnisse vor Erreichen des Maximums an den mit -1 bis -3 bezeichneten Tagen eingezeichnet. Über "Max" finden sich die jeweils höchsten Konzentrationen des ersten Anstieges der Leukozyten im Liquor. Wurde in der Anfangsphase nur eine einzige Lp durchgeführt, so ist auch dieser Wert als Maximum eingezeichnet, da ein möglicher weiterer Anstieg mangels Liquorkontrollen nicht registriert wurde (vgl. Definition von "Zellzahlmaximum", S. 93).

Einige Leukozytenverläufe haben nicht bei "Max." oder vorher ihren Anfang, sondern beginnen erst zu einem späteren Zeitpunkt auf der Abszisse. Hierbei handelt es sich um auswärtige Patienten, bei denen im Arztbrief die Leukozytenwerte der 1.Lp nicht angegeben waren, sondern nur der Befund "eitriger Liquor". Die fortlaufenden Liquorwerte eines Patienten sind mit Strichen verbunden. Hierbei soll nicht der Eindruck eines linearen Verlaufs der Leukozytenkonzentrationen zwischen den Meßwerten entstehen. Besonders bei langen Intervallen ohne Leukozytenzählung sind die unterschiedlichsten Verläufe zwischen den Meßpunkten denkbar. Es ist jedoch nicht das Ziel der Zeichnungen, Überblick über die aufeinanderfolgenden Leukozytenwerte eines Einzelfalles zu verschaffen. Vielmehr sollen die Streckenscharen zeigen, in welchen Abschnitten ein relativ homogener Verlauf im Liquor anzutreffen ist, und wo die Kurven der Konzentrationen dissoziieren.

Schließlich ist aus den Zeichnungen zu entnehmen, welche Meningitiden mit Komplikationen einhergingen und welche komplikationsfrei ausheilten: Bei letzteren sind die Meßwerte mit einem Kreis markiert, während die Leukozytenkonzentrationen im Falle von Komplikationen mit Punkten eingetragen sind.

Um die Leukozytenverläufe bei den verschiedenen Erregergruppen auch zahlenmäßig charakterisieren zu können, wurden die Lageparameter der Leukozytenkonzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten im Meningitisverlauf ermittelt. Es handelt sich hierbei um den Median sowie um das 1. und 3. Quartil der gemessenen Werte. Zu-

sätzlich findet sich in der Tabelle N^o 5 die jeweils höchste und die niedrigste Zahl, die zu dem zugehörigen Zeitpunkt (-intervall) erhalten wurde.

Die durchschnittliche Anzahl an Punktionen pro Patient liegt in Erlangen hoch. Insgesamt erhält man bei den Erregern folgende mittlere Punktionsraten: (In Klammern: Gesamtzahl der zugrundeliegenden Patienten)

Meningokokken	6,9(41)
Pneumokokken	6,9(21)
H.influenzae	9,5(13)
ohne Erregernachweis (älter als 2 Monate)	6,0(34)

Neugeborenenmeningitiden 8,1(29)
(bei diesen sind nur solche Fälle zugrundegelegt, bei denen mindestens 2 Lps durchgeführt oder dokumentiert wurden; auch Ventrikel- oder Fontanellenpunktionen wurden nicht gewertet)

Trotz der hohen Frequenz der Lumbalpunktionen mußten Festlegungen getroffen werden, um eine ausreichend große Anzahl an Werten in den einzelnen Abschnitten der Meningitisverläufe zu erhalten. Da mit zunehmender Besserung des Liquorstatus immer weniger Kontrollen der Leukozytenkonzentrationen vorgenommen wurden, war es erforderlich, ab dem 4. Tag nach Erreichen des Zellzahlmaximums die Lageparameter nur noch für bestimmte zeitliche Intervalle, nicht mehr für einzelne Tage, anzugeben. Diese Zeiträume mußten größer werden, je weiter die Normalisierung der Leukozytenkonzentrationen voranschritt. War bei einem Patient in einem Intervall die Zellzahl mehrmals bestimmt worden, so wurde der jeweils maximale Wert für die Ermittlung von Median und Quartilen herangezogen.

Weiterhin, wurde aufgrund eines zufriedenstellenden Lp-Ergebnisses und eines guten klinischen Zustandes auf weitere Liquorkontrollen verzichtet, so wurde die letzte gemessene Leukozytenkonzentration bei allen Lageparameterbestimmungen zu späteren Intervallen zugrundegelegt. Als zufriedenstellende Besserung des Liquorstatus wurde ein Wert von 50 Zellen/mm³ definiert. Diese Einschränkung war erforderlich, damit nicht die bei wenigen Patienten über dieser Grenze liegende Zellzahl der abschließenden Lp weitergeführt würde. In den Tabellen ist in der jeweils ersten

Zeile einer Erregergruppe der Anteil solcher letzter Werte ("1") an der Gesamtzahl ("n") der für den betreffenden Abschnitt erhaltenen Leukozytenkonzentrationen aufgeführt.

Bei an den Meningitisfolgen verstorbenen Patienten wurde der letzte präfinal bestimmte Lp-Wert nicht in späteren Zeitabschnitten mitaufgenommen. Diese Kinder schieden vielmehr in der Folge für die Betrachtung von Lageparametern aus. Auf diese Weise erklärt sich, weshalb bei Neugeborenenmeningitiden bei insgesamt 29 ein Wert für die 1.Lp vorhanden ist, jedoch nur in 24 Fällen auch eine zuletzt gemessene Leukozytenkonzentration im Liquor: 5 Kinder verstarben im akuten Stadium der Erkrankung.

Eine solche Behandlung der letal verlaufenen Meningitiden weist besonders deutlich auf das Hauptproblem dieser Auflistung von Lageparametern hin: Die in den einzelnen Intervallen zugrundeliegenden Leukozytenwerte stammen fast stets aus unterschiedlichen Populationen: Wenn z.B. (vgl. Tabelle N^o 5) bei 15 der 21 Pneumokokkenpatienten am 3.Tag ab dem Maximum die Leukozytenzahl bestimmt wurde, am 4. Tag jedoch nur bei 7, so stützen sich die Lageparameter am 4. Tag nicht nur auf eine wesentlich kleinere Patientengruppe; überdies ist ein Teil der 7 am Vortag gar nicht punktiert worden.

Es ist nicht möglich, bei einer retrospektiven Studie von jedem Krankenbericht für alle betrachteten Intervalle je eine Leukozytenzahl zu erhalten. Günstig angesichts dieses Nachteils ist die Verwendung des Medians, der von extremen Schwankungen bei einzelnen Verläufen unabhängig ist. Dies verdeutlicht ein Vergleich der Maximal- und Minimalwerte mit dem Median der Verteilung.

Um eine möglichst vollständige Population der Fälle einer Erregergruppe zu erhalten, wurden die in einem bestimmten Zeitintervall gemessenen Leukozytenkonzentrationen zusammengefaßt, bei mehreren Liquoruntersuchungen eines Patienten diejenige mit der höchsten Zellzahl herausgegriffen. Die Folge davon ist, daß die so erhaltenen Verteilungen höher liegen, als wenn von jedem Kind in dem betreffenden Zeitraum nur ein Wert bestimmt worden wäre. Besonders bei Betrachtung von Abbildung N^o 19, "Mediane der Verteilungen der Leukozytenzahlen im Liquor", ist deshalb zu beachten, daß die für Zeitspannen ermittelten Mediane nach einer anderen Methode bestimmt wurden als die mittleren Werte für die

ersten 4 Tage. Die Eintragung der Intervallmediane über dem jeweils letzten, die obere Grenze bildenden Tag darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß die zugrundeliegenden Meßwerte zeitlich über das ganze zugehörige Intervall verteilt sind.

Schließlich ist als Kritik festzuhalten, daß die "letzten zufriedenstellenden Liquorwerte" auch für Zeitintervalle nach ihrer Messung zugrundegelegt wurden und so mit ihnen in gleicher Weise verfahren wurde wie mit tatsächlich in dem jeweiligen Zeitabschnitt bei Punktionen vorgefundenen Zahlen. Es ist einzuräumen, daß nach Beendigung der Liquorkontrollen theoretisch noch beträchtliche Zellzahlschwankungen unbemerkt hätten auftreten können. Insgesamt jedoch erscheinen insbesondere Wiederanstiege wenig wahrscheinlich, wurde doch die antibiotische Behandlung über die letzte Lp hinaus fortgeführt, und war auch klinisch kein Grund zur erneuten Liquorüberprüfung gegeben.

Jene Lageparameter besitzen die größte Reliabilität, denen eine möglichst hohe Zahl an ermittelten Leukozytenwerten zugrundeliegt. Dies ist auch ein Problem der Häufigkeit der betreffenden Meningitiserreger. So bilden die 13 H.influenzae-Fälle eine wesentlich kleinere Stichprobe als 41 Meningokokkenmeningitiden mit den daraus resultierenden statistischen Einschränkungen. Andererseits wird dieser Nachteil teilweise kompensiert durch die höhere Häufigkeit an durchgeführten Liquorkontrollen.

Erläuterungen zu Tabelle N^o 5 :

n = Gesamtzahl der der Verteilung zugrundeliegenden Werte

l = Zahl der "zufriedenstellenden letzten Werte", die aus vorhergehenden Zeitabschnitten übernommen wurden

Max. = höchster in dem betreffenden Zeitabschnitt gemessener Wert

Med. = Median der Verteilung

Min. = niedrigster gemessener Wert

1.Q./3.Q. = 1. bzw. 3. Quartil der Verteilung

mass. = massenhaft viele Leukozyten/mm³, ihre genaue Konzentration konnte nicht mehr bestimmt werden

Bei mehreren Punktionen desselben Patienten innerhalb eines Zeitintervalles wurde der jeweils maximale Wert für die Ermittlung der Lageparameter innerhalb der zugehörigen Erregergruppe herangezogen.

Tabelle N^o 5: Lageparameter der Verteilung der Leukozytenzahlen im Liquor zu bestimmten Zeitpunkten oder -intervallen innerhalb der Meningitisverläufe

		<u>1.Lp</u>	<u>Max.</u>	<u>2.d</u>	<u>3.d</u>	<u>4.d</u>	<u>5.+6.d</u>	<u>7.+8.d</u>
<u>Mgk.</u>	n(1)	40(o)	40(o)	30(o)	30(o)	18(o)	26(3)	18(3)
	Max.	mass.	mass.	22000	10000	1700	930	620
	3.Q.	10300	23000	5800	1000	415	220	100
	<u>Med.</u>	<u>5750</u>	<u>9600</u>	<u>2200</u>	<u>450</u>	<u>150</u>	<u>71</u>	<u>43</u>
	1.Q.	3000	4500	850	250	70	24	14
	Min.	130	242	208	71	1	1	1
<u>Pneumk.</u>	n(1)	21(o)	21(o)	14(o)	15(o)	7(1)	15(1)	13(3)
	Max.	mass.	mass.	15000	6000	900	1900	420
	3.Q.	4000	7000	3500	3000	600	93	42
	<u>Med.</u>	<u>1350</u>	<u>3200</u>	<u>1950</u>	<u>430</u>	<u>340</u>	<u>40</u>	<u>35</u>
	1.Q.	700	1350	990	140	76	25	19
	Min.	2	1100	450	11	47	8	2
<u>H.infl.</u>	n(1)	12(o)	12(o)	10(o)	8(o)	7(o)	6(o)	8(o)
	Max.	mass.	mass.	5400	2640	2800	380	2130
	3.Q.	8000	17000	4770	2000	1300	240	160
	<u>Med.</u>	<u>7050</u>	<u>8940</u>	<u>4400</u>	<u>1540</u>	<u>330</u>	<u>190</u>	<u>80</u>
	1.Q.	4300	8000	2000	190	215	120	35
	Min.	1550	1550	20	170	87	60	20
<u>o.Brr. über 2M</u>	n(1)	33(o)	33(o)	17(o)	14(o)	7(o)	19(o)	13(2)
	Max.	52000	52000	18000	5100	827	6800	5700
	3.Q.	4300	4500	2300	1230	700	520	91
	<u>Med.</u>	<u>2300</u>	<u>2700</u>	<u>1200</u>	<u>260</u>	<u>170</u>	<u>170</u>	<u>45</u>
	1.Q.	1400	1400	590	109	85	29	13
	Min.	370	370	150	8	40	10	2
<u>Neugeb.</u>	n(1)	29(o)	29(o)	11(o)	14(o)	13(o)	11(o)	14(1)
	Max.	50000	50000	2000	12800	4300	4300	4300
	3.Q.	9400	9400	3400	2500	500	1500	1190
	<u>Med.</u>	<u>3500</u>	<u>6400</u>	<u>1000</u>	<u>900</u>	<u>200</u>	<u>400</u>	<u>150</u>
	1.Q.	1900	2300	800	126	80	87	70
	Min.	42	42	180	40	30	12	11

Tabelle N^o 5- Fortsetzung:

Lageparameter der Verteilung der Leukozytenzahlen im Liquor

		<u>9.+10.d</u>	<u>11.-15.d</u>	<u>16.-20.d</u>	<u>21.-30.d</u>	<u>ab 31.d</u>	<u>letzter</u> <u>Wert</u>
<u>Mgk.</u>	n(1)	13(3)	26(5)	25(11)	34(16)	39(25)	40
	Max.	501	209	280	120	270	120
	3.Q.	120	40	31	27	25	17
	<u>Med.</u>	<u>15</u>	<u>15</u>	<u>14</u>	<u>11</u>	<u>10</u>	<u>10</u>
	1.Q.	12	7	7	6	6	6
	Min.	1	1	1	1	1	1
<u>Pneumok.</u>	n(1)	8(5)	16(5)	13(7)	20(9)	21(14)	21
	Max.	440	160	55	780	130	47
	3.Q.	101	31	23	47	30	19
	<u>Med.</u>	<u>42</u>	<u>22</u>	<u>19</u>	<u>17</u>	<u>14</u>	<u>13</u>
	1.Q.	19	3	4	3	4	4
	Min.	4	1	1	1	1	1
<u>H.infl.</u>	n(1)	7(1)	9(1)	5(1)	12(2)	11(4)	12
	Max.	470	230	230	3800	700	80
	3.Q.	130	40	28	80	220	26
	<u>Med.</u>	<u>80</u>	<u>28</u>	<u>20</u>	<u>33</u>	<u>47</u>	<u>20</u>
	1.Q.	20	20	12	12	14	12
	Min.	9	10	7	2	2	2
<u>o.Err.</u> <u>über 2M</u>	n(1)	8(3)	24(4)	26(14)	33(17)	31(17)	31
	Max.	3400	5000	10000	12000	4400	304
	3.Q.	33	26	26	37	30	26
	<u>Med.</u>	<u>20</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>15</u>	<u>14</u>
	1.Q.	3	6	7	9	7	7
	Min.	2	1	1	1	1	1
<u>Neugeb.</u>	n(1)	9(1)	21(1)	20(3)	19(5)	22(8)	24
	Max. mass.	13000	15000	580	510		320
	3.Q.	7390	2350	540	54	54	44
	<u>Med.</u>	<u>800</u>	<u>97</u>	<u>88</u>	<u>30</u>	<u>40</u>	<u>16</u>
	1.Q.	370	24	12	7	12	7
	Min.	55	7	4	1	1	1

Abbildung N^o 14

Leukozyten
pro mm³

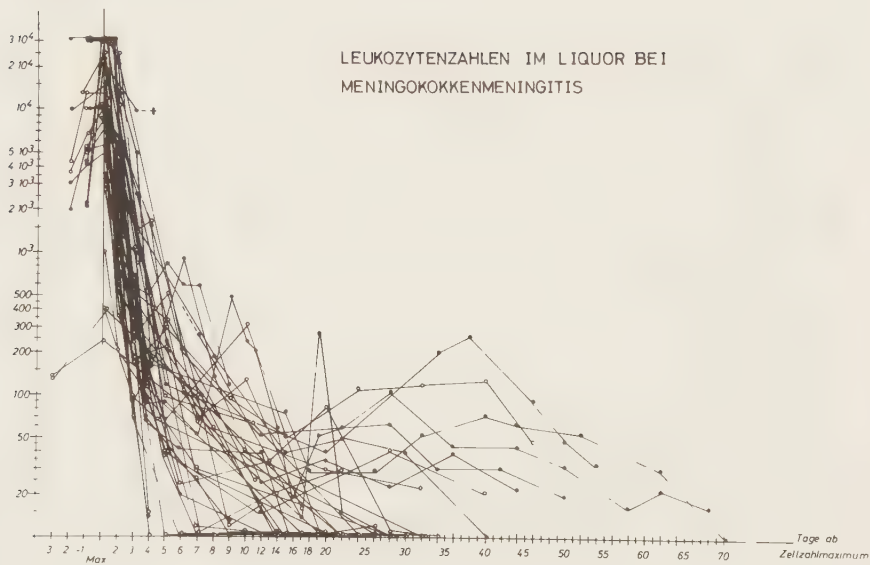


Abbildung N^o 15

Leukozyten
pro mm³

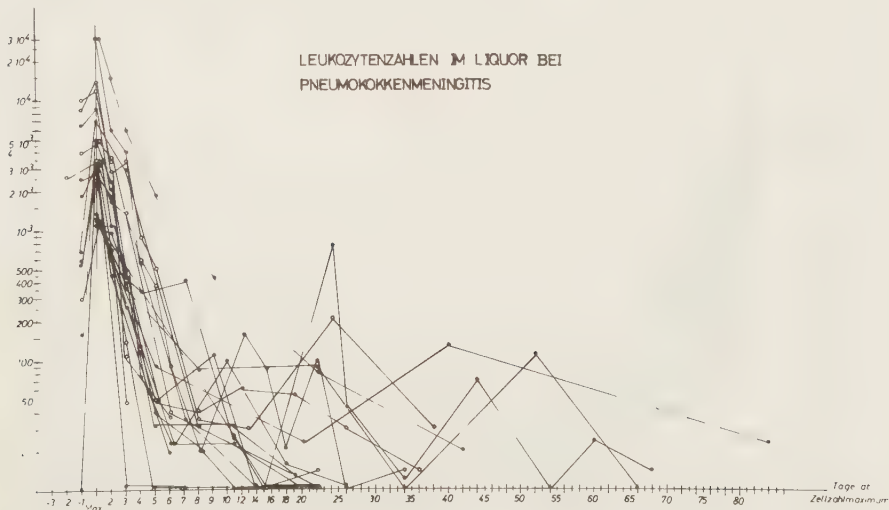


Abbildung N^o 16

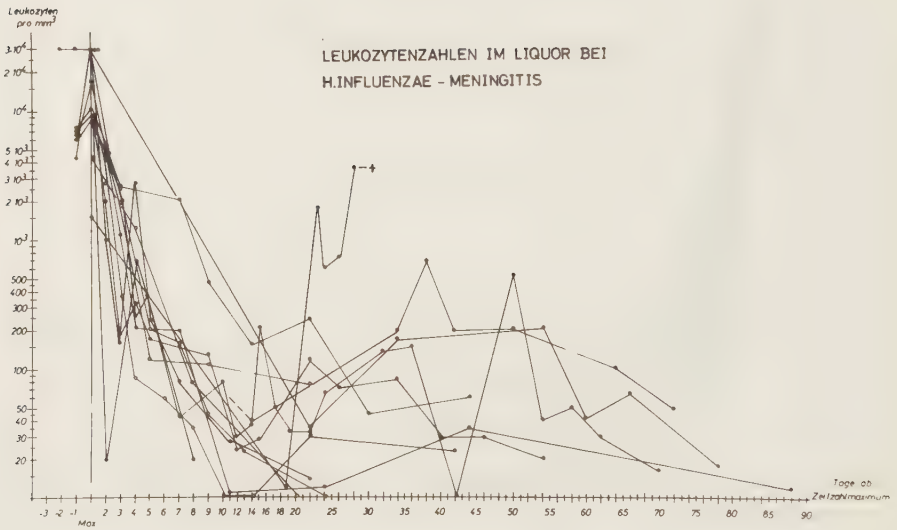


Abbildung N^o 17

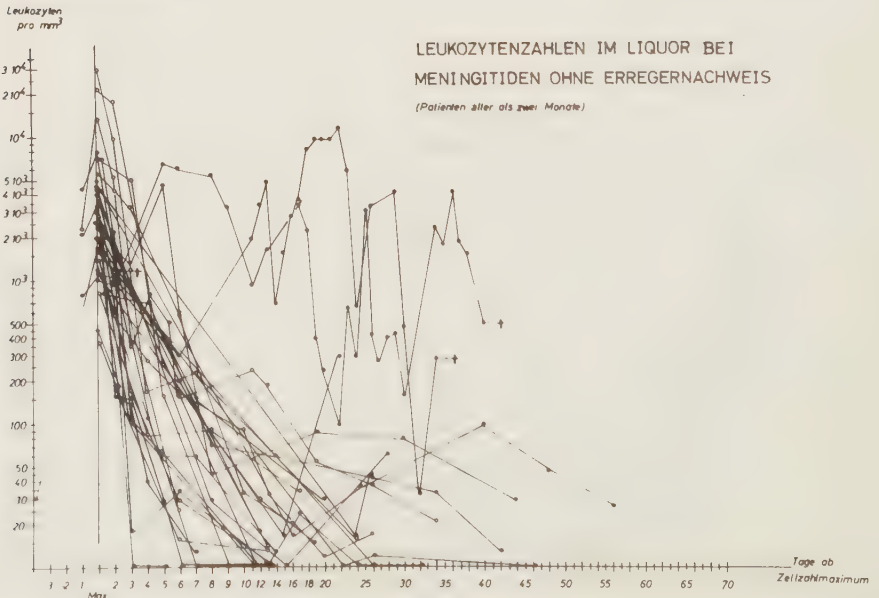


Abbildung N^o 18

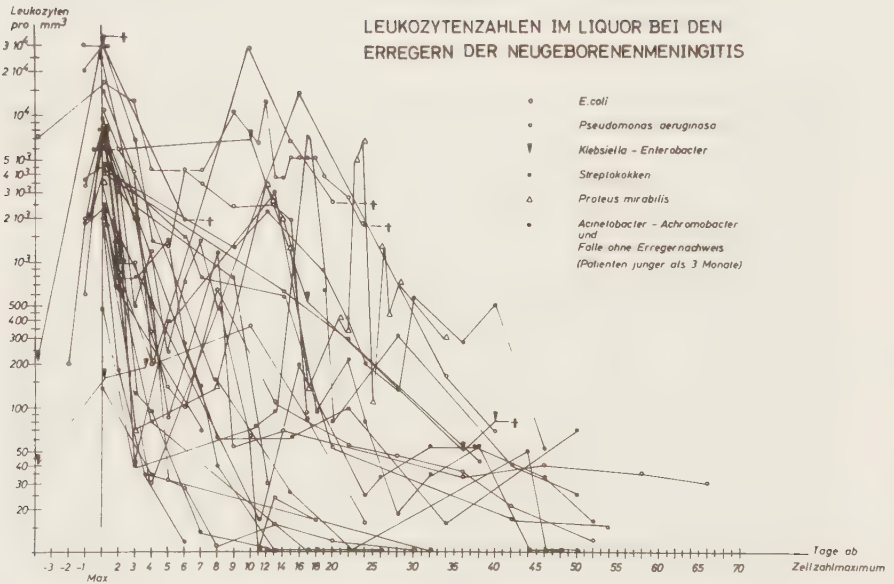
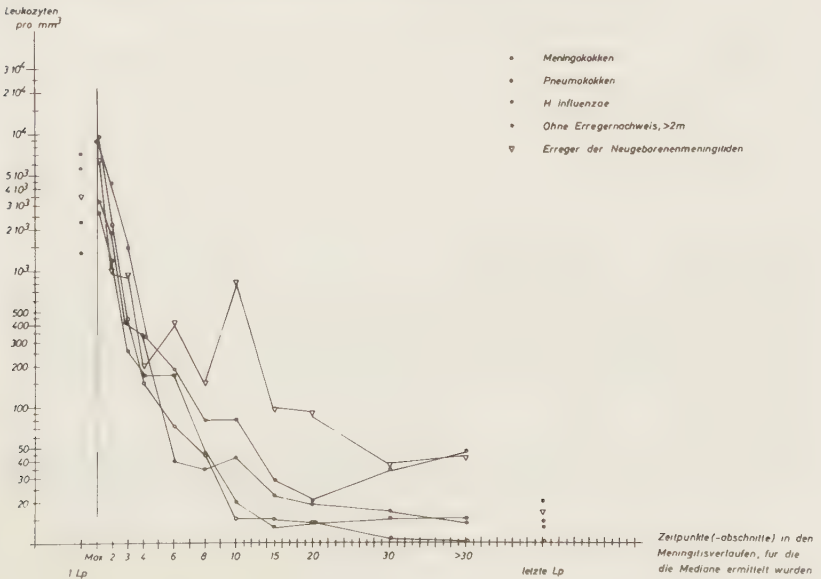


Abbildung N^o 19

MEDIANE DER VERTEILUNGEN DER LEUKOZYTENZAHLEN IM LIQUOR



Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Verläufe der Leukozytenkonzentrationen im Liquor bei den verschiedenen Erregergruppen

Die Betrachtung der Verläufe der Leukozytenkonzentrationen läßt, abhängig von der Meningitisätiologie, eine mehr oder minder deutliche Homogenität im Normalisierungsprozess des Liquorstatus erkennen. Am einheitlichsten erfolgt der Abfall der Leukozyten bei Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitiden; die größte Variabilität im Zellzahlverlauf findet sich bei den Erregern der Neugeborenenmeningitiden, deren Leukozytenkonzentrationen über lange Zeit keinen Therapieerfolg zeigen und große Schwankungen bei sehr hoher Pleozytose aufweisen. Jedoch auch bei gefürchteten Erregern wie E.coli oder hämolysierenden Streptokokken gibt es relativ benigne Verläufe, wobei die Geschwindigkeit des Rückgangs der Leukozyten im Liquor durchaus mit der Schnelligkeit des Ausheilungsprozesses bei Meningokokken zu vergleichen ist- (zum Beispiel: Kbl. 2054/71, hämolysierende Streptokokken: 1. Tag: 8500 Zellen/mm³; 2. Tag: 1000/mm³; 3.Tag: 126/mm³; 4. Tag: 96/mm³; 7. Tag: 14 Zellen/mm³). Wie im Statistikteil zu zeigen war, gehen solche raschen Eindämmungen des Entzündungsgeschehens mit deutlich niedrigerem Komplikationsrisiko einher.

Es ist anhand der Zeichnungen naheliegend, mehrere Phasen im Verlauf der Leukozytose im Liquor zu unterscheiden.

Bei über der Hälfte der Fälle findet man bei Therapiebeginn keinen sofortigen Rückgang der Leukozytenkonzentrationen, sondern stattdessen eine weitere Zunahme der Zellen im Liquor. Das Problem dieser "Dachkurven" und ihre klinische Bedeutung wurden bei den statistischen Ausführungen erörtert (vgl. S. 93).

Nach Erreichen des Zellzahlmaximums setzt im allgemeinen ein starker Abfall der Liquorwerte ein, seine Geschwindigkeit verlangsamt sich jedoch häufig nach 3 bis 4 Tagen. Dieser rapide Rückgang erfolgt offensichtlich exponentiell: In den Zeichnungen mit logarithmischer Auftragung der Leukozytenkonzentrationen liegen die ersten Meßwerte ab dem Maximum vielfach gut auf einer Geraden.

Die Phase des verzögerten Abfalles der Leukozytenkonzentrationen im Liquor endet bei etwa 50 Zellen/mm³ (vgl. Abbildung N^o 19).

Vielfach ist damit das Ende der meningitisbedingten Pleozytose noch nicht erreicht. Man findet bei den Erregern in unterschiedlicher Häufigkeit Wiederanstiege bis zu mehreren hundert Zellen pro mm^3 , nachdem bereits bedeutend niedrigere Leukozytenzahlen bestimmt worden waren. Somit sind als vierte Meningitisphase terminale Zellzahlschwankungen bei verschiedenen Fällen zu beobachten.

Im Gegensatz dazu bietet sich eine solche Phaseneinteilung bei den Erregern der Neugeborenenmeningitiden nicht an. Zwar findet sich auch bei dieser Gruppe nach dem Maximum in den meisten Fällen ein starkes Absinken der Leukozytenkonzentrationen im Liquor, doch ist dieser Abfall keineswegs so einheitlich ausgeprägt wie bei den Meningitiden bei Patienten, vorwiegend älter als 2 Monate (vgl. Abbildung N^o 19).

In der Folge dissoziieren die einzelnen Verläufe vollständig, statt eines weiteren Rückgangs finden sich bei vielen Fällen Wiederanstiege, die teilweise die Höhe des ersten Maximums übersteigen. Dieses Auf und Ab in den Zellzahlen findet seinen Ausdruck auch in dem Verhalten des Medians, der mehrere Extrema in seinem Verlauf enthält und nur ganz allmählich normalisierte Werte annimmt.

Völlig anders dagegen die Mediankurve bei Meningokokken, die in stetigem Abfall sich an eine Konzentration von 10 Zellen/ mm^3 anlehnt. Während die Unterschiede in den Zellzahlverläufen zwischen den Neugeborenenmeningitiden und den Fällen mit anderen Erregern als qualitativ bezeichnet werden können, zeichnen sich die einzelnen Gruppen bei den Patienten, älter als 2 Monate, vor allem durch quantitative Besonderheiten aus.

Phase des exponentiellen Abfalls der Zellzahlen

Die mittlere maximale Leukozytenkonzentration im Liquor liegt bei Meningokokken und H. influenzae deutlich über den entsprechenden Werten bei Pneumokokken und Patienten ohne Erregernachweis (vgl. statistische Auswertung, S. 109). Bedingt durch diese höhere Ausgangslage erreichen die Meningokokkenmeningitiden erst nach 3 bis 4 Tagen das Zellzahlniveau bei Pneumokokkenpatienten.

Phase des verzögerten Abfalles der Zellzahlen

In der Phase des verzögerten Leukozytenabfalles treten jedoch auffällige Unterschiede zutage. Die Mediane der Meningokokken- und Pneumokokkenfälle zeigen einen Scherenverlauf in dem Zeitabschnitt des 9. und 10. Tages ab dem Maximum. Der mittlere Wert der gramnegativen Diplokokken unterkreuzt den leicht ansteigenden Median der Pneumokokken zu diesem Zeitpunkt und bleibt auch in der Folge auf einem niedrigeren Zellzahlniveau.

Auffällig ist, wie eng der Median der Fälle ohne Erregernachweis bei Patienten, älter als 2 Monate, sich an den Verlauf des Meningokokkenmedians anschmiegt. Dies kann als Hinweis auf eine gemeinsame Ätiologie dieser beiden Gruppen gedeutet werden (vgl. S. 142).

Deutlich höher als bei den anderen Meningitisserregern der gleichen Altersklasse liegen die Verteilungen der Leukozytenzahlen bei H. influenzae. Bereits in der Phase des linearen Abfalls erfolgt der Zellrückgang relativ langsam, vor allem beim Vergleich mit den Verläufen der Meningokokkengruppe, deren mittleres Maximum sogar noch höher liegt. Bereits am 2. Tag ist der Median bei H.influenzae doppelt so groß wie bei den Meningokokken und am 3. Tag differieren dieses Parameter bereits um den Faktor 3.

In der Phase des verzögerten Abfalles, bei H.influenzae etwa vom 6. bis zum 20. Tag, übersteigen die Mediane hier zu allen Zeitabschnitten die Verteilungsmitten der anderen Klassen dieser Altersgruppe (vgl. Tabelle N^o 5).

Insgesamt ist der Verlauf der Mediane bei H.influenzae wie bei Meningokokken, Pneumokokken und bei den Patienten ohne Erregernachweis jedoch weitgehend stetig fallend, die Kurven nähern sich fächerförmig und erreichen in dem Intervall vom 16. bis zum 20. Tag eine Zone der größten Annäherung.

Ganz anders dagegen verhalten sich die Verteilungen der Leukozytenkonzentrationen bei den Neugeborenenmeningitiden während der Zeitspanne, die bei den älteren Kindern als Phase verzögerten Abfalles imponiert. Die Mediane bei den jüngsten Patienten weisen hier zwei Maxima auf und liegen um das Doppelte bis sogar Zehnfache über dem Mittelwert bei H.influenzae.

Die Weiterführung der Therapie bringt jedoch auch bei den Neugeborenenmeningitiden eine Reduktion der Leukozyten im Liquor. Letztendlich gelingt es, die Pleozytose auf Bereiche wie bei den

Erregern bei älteren Patienten zurückzuführen, allerdings erst nach über einem Monat der Behandlung.

Phase terminaler Zellzahlschwankungen nach Rückgang der Pleozytose

Auffällig in dieser Zeitspanne ab der dritten Woche ist vor allem der Verlauf der Konzentrationsmediane bei H.influenzae. Es findet sich ein Wiederanstieg der bereits weitgehend normalisierten Werte, der sogar die mittleren Zellzahlen bei Neugeborenenmeningitiden erreicht. Auch bei den Fällen ohne Erregernachweis steigt der Median nach Durchlaufen eines Minimums bei 14 Tagen geringfügig wieder an. Diese erneute Zunahme der Pleozytose ist ebenfalls als Ausdruck der in der 4. Phase zu beobachtenden Leukozytenkonzentrationschwankungen zu deuten.

Ebenso zeigt die Betrachtung von 3.Quartil und maximalem Wert, welche beachtlichen Rezidive trotz wochenlanger hochdosierter Antibiotikagabe noch möglich sind. Schließlich steigt auch das 3.Quartil bei Pneumokokkenfällen nochmals deutlich an, nur bei Meningokokkenmeningitiden fällt auch dieser Lageparameter gleichmäßig ohne Extrema.

Eine mögliche Ursache für geringfügige Zellzahlschwankungen stellt der Punktionsreiz dar. Der Umstand, daß bei Meningokokken im Gegensatz zu den anderen Erregergruppen kaum terminale Zellzahlanstiege auftreten, unterstreicht die Bedeutung der verschiedenen Ätiologien.

Es ergibt sich bei den höchsten gemessenen Leukozytenkonzentrationen nach dem 30. Tag ab Zellzahlmaximum folgendes Verteilungsmuster, dessen Reihenfolge auch bei der jeweils letzten Lp pro Patient unverändert blieb: H.influenzae und die Erreger der Neugeborenenmeningitiden liegen dicht beisammen, sie weisen von den 5 betrachteten Gruppen das höchste Niveau persistierender Leukozytose im Liquor auf. Deutlich tiefer und ebenfalls eng benachbart rangieren die Mediane bei Pneumokokken und Fällen ohne Erregernachweis. Den geringsten Grad der Pleozytose jedoch weisen die Meningokokkenmeningitiden auf. Diese Position haben sie, zum Teil zusammen mit Meningitiden ohne Erregernachweis, bereits inne ab dem 10. Tag ab Zellzahlmaximum. Es überrascht somit auch nicht, daß Fälle mit dieser Ätiologie die niedrigste Komplikationsrate aller Erregergruppen besitzen(vgl. S.106).

Verläufe der Eiweißkonzentrationen im Liquor

Methode der Auswertung:

Entsprechend der Darstellung der Leukozytenkonzentrationen im Liquor wurden auch für jede der 5 Erregergruppen die Eiweißspiegel in Abhängigkeit von der Therapiedauer gezeichnet. Die Populationen hier entsprechen jenen bei der Darstellung der Zellzahlverläufe, soweit zusätzlich zu den Leukozytenzählungen auch Eiweißmessungen durchgeführt wurden.

Ordinate ist hier die Proteinkonzentration, ausgedrückt in Kafka-Einheiten (siehe Abbildungen N^o 2off). Im Gegensatz zu den Zellzahlverläufen bezieht sich die Zählung der Tage in der Abszisse nicht auf den Zeitpunkt des Konzentrationsmaximums, sondern beginnt mit der 1. Lp. Auf eine Synchronisierung der Eiweißverläufe, ähnlich wie bei den Leukozyten, wurde verzichtet, weil das Maximum hier weit weniger ausgeprägt ist, als dies bei den Leukozytenzahlen im Liquor der Fall ist. Der Faktor, um den das Eiweißmaximum in der akuten Meningitisphase die normale Proteinkonzentration übersteigt, ist wesentlich kleiner als der Quotient aus maximaler Zahl der Leukozyten im Liquor und deren Normwert. Auch erfolgt der Abfall des Eiweißspiegels bedeutend langsamer als der Rückgang der Pleozytose.

Ansonsten gilt für die Zeichnung der Verläufe der Proteinkonzentrationen im Liquor das Gleiche wie für die Leukozytenkurven (vgl. S. 120).

Auch für die Eiweißmeßwerte wurden die Lageparameter der Verteilungen für die einzelnen Zeitabschnitte ermittelt (siehe Tabelle N^o 6). Die Methode der Bestimmung entspricht dem Vorgehen bei den Leukozytenquartilen und -medianen. Auch bei der Proteinkonzentration wurde der letzte Meßwert eines Patienten in die Verteilungen der Eiweißspiegel zu späteren Zeitintervallen aufgenommen, wenn diese letzte Konzentration sich gegenüber früheren Messungen gebessert hatte und eine zufriedenstellende Größe nicht überschritt: Letzte Werte, größer oder gleich 3 Kafka-Einheiten, wurden nicht für spätere Parameterbestimmungen herangezogen. Zu berücksichtigen bei den Lageparametern der Eiweißverläufe ist, daß die durchschnittliche Zahl der Kafka-Bestimmungen pro Patient für die Erregergruppen wesentlich niedriger liegt als

die mittlere Rate der Lumbalpunktionen. Ursache hierfür ist, daß zur Proteinbestimmung nach Kafka eine relativ große Liquormenge erforderlich ist, die vor allem bei noch sehr jungen Patienten nicht jedesmal ohne weiteres gewonnen werden kann. Dazu kommt zum Teil die ungenaue Eiweißmessung im Liquor.

Mit folgender mittlerer Häufigkeit pro Patient wurden die Kafka-Werte bestimmt (in Klammern: Gesamtzahl der Fälle mit Eiweißmessungen):

Meningokokken	4,0(36)
Pneumokokken	4,0(19)
H.influenzae	4,6(10)
ohne Erregernachweis (> 2 Monate)	3,7(31)
Neugeborenenmeningitiden	4,6(26)

Der Eiweißspiegel wurde somit teilweise nur halb so oft ermittelt wie die Leukozytenkonzentration. Aus diesem Grund ist eine Untergliederung des Heilungsablaufs in gleich viele Zeitabschnitte wie bei den Lageparametern der Liquorzellzahlen nicht sinnvoll. Es genügt, die Eiweißmessungen ab dem 11. Tag in ein offenes Zeitintervall mit festgesetzter Untergrenze zusammenzulegen. Von den 25 Meningokokkenfällen beispielsweise, bei denen in diesem letzten Abschnitt der Liquoreiweißspiegel bestimmt wurde, findet sich bei keinem mehr als eine Kafka-Messung. Zugleich kommen die in diesem Intervall vorgefundenen Werte den für die letzte Lp erhaltenen Zahlen sehr nahe. Lediglich bei den Neugeborenenmeningitiden wurde der sehr langen Behandlungsdauer mit über lange Zeit hin schwer pathologischen Werten dadurch Rechnung getragen, daß ein zusätzliches Intervall vom 11. bis 30. Tag eingeschoben wurde.

Lagen in einem Zeitabschnitt von einem Fall mehrere Eiweißmessungen vor, so wurde auch hier, wie bei den Leukozytenkonzentrationen, der jeweils größte Wert zugrundegelegt.

Befunde:

Die Reihenfolge der Erreger, geordnet nach den Medianen der Eiweißkonzentrationen bei der 1.Lp, entspricht in etwa der Rangordnung bei den Leukozytenmaxima im Liquor. Die Fälle ohne Erregernachweis weisen die geringste Eiweißvermehrung bei der Dia -

gnosestellung der Meningitis auf, nur leicht übertroffen von den Pneumokokkenmeningitiden. Wie bei den Zellzahlen liegen die Mediane der Meningokokken- und H.influenzae-Erkrankungen am höchsten, allerdings mit vertauschten Plätzen gegenüber den Leukozytenmaxima. Obwohl die höchste mittlere Leukozytenkonzentration bei Hämophilus noch hinter dem entsprechenden Meningokokkenmedian zurückbleibt, ist der Eiweißspiegel hier sogar noch höher als bei den Diplokokken.

Trotz anfänglich guten Rückgangs der Kafka-Werte liegen die Mediane bei H.influenzae auch im weiteren Verlauf über den mittleren Konzentrationen der anderen Erregergruppen in der gleichen Altersklasse.

Insgesamt verhalten sich die Kurven der Eiweißkonzentrationen annähernd entsprechend zum Abfall der Zellzahlen. Einer Phase des starken Rückgangs des erhöhten Proteinspiegels folgt ein Intervall der verzögerten Normalisierung. Allerdings bessern sich die Eiweißwerte bedeutend langsamer als die erhöhte Leukozytenkonzentration im Liquor.

Der Median des Eiweißspiegels bei den Erregern der Neugeborenenmeningitiden zeigt in der ersten Behandlungswoche, im Gegensatz zu der zugehörigen Pleozytose, fast keinen Abfall.

Auch die Pneumokokkenfälle zeichnen sich in der akuten Meningitisphase durch eine Besonderheit aus: Nur bei diesen klettert die mittlere Proteinkonzentration nach Behandlungsbeginn weiter, während bei den anderen Erregergruppen ein mehr oder minder starker Rückgang bei der 2.Lp festzustellen war.

Dieser Prozeß der raschen Normalisierung findet sein Ende um den Zeitpunkt des 3. oder 4. Tages ab Therapiebeginn. Während Meningokokken hier bei den Patienten, älter als 2 Monate, die untere und H.influenzae die obere Grenze in der Verteilung der Eiweißkonzentrationen bilden, liegen Pneumokokkenmeningitiden und Fälle ohne Erregernachweis eng benachbart in der Mitte - in Übereinstimmung mit dieser Reihenfolge sind auch die unterschiedlichen Komplikationsraten der Erregergruppen (vgl. S. 106). Die hier vorgefundenen, tatsächlich gemessenen Eiweißspiegel bestätigen somit den statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen einem niedrigen Eiweißschätzwert am 4. Tag ab der 1.Lp und einer günstigen Prognose der Erkrankung.

Auch im weiteren Verlauf behalten die Erregergruppen mit den

Medianen der Eiweißkonzentrationen im großen und ganzen die Rangplätze bei, die sie bereits am 4. Tag ab der 1. Lp innehatten: H.influenzae-Fälle besitzen die größte, Meningokokkenmeningitiden die niedrigste mittlere Eiweißkonzentration, entsprechend den Werten der Pleozytose im Liquor. Pneumokokkenmeningitiden und Fälle ohne Erregernachweis liegen mit ihren Medianen zwischen diesen beiden Klassen.

Diese Aufgliederung der einzelnen Erregergruppen ergibt sich vor allem für den Zeitabschnitt ab dem 11. Tag, bezogen auf die 1. Lp. Die Mediane der Meßergebnisse der 3 vorhergehenden Intervalle liegen eng zusammen, so daß erregerspezifische Ausprägungen kaum sichtbar sind. Einzig Neugeborenenmeningitiden sind deutlich abgesetzt. Ihr Median der Eiweißkonzentrationen übersteigt die mittleren Werte bei den Patienten, älter als 2 Monate, in noch stärkerem Maß als der entsprechende Parameter bei den Zellzahlen im Liquor. Während dort Berührungspunkte, vor allem mit H.influenzae-Fällen, bestehen, zeigt der hohe Eiweißspiegel bei den jüngsten Patienten eine späte Besserungstendenz.

Tabelle N^o 6: Lageparameter der Verteilungen der Eiweißkonzentrationen im Liquor zu bestimmten Zeitpunkten oder -intervallen innerhalb der Meningitisverläufe (Kafka-Einheiten)

[illegible]

Abbildung N^o 20

Eiweißkonzentrationen
in Kalka - Einheiten

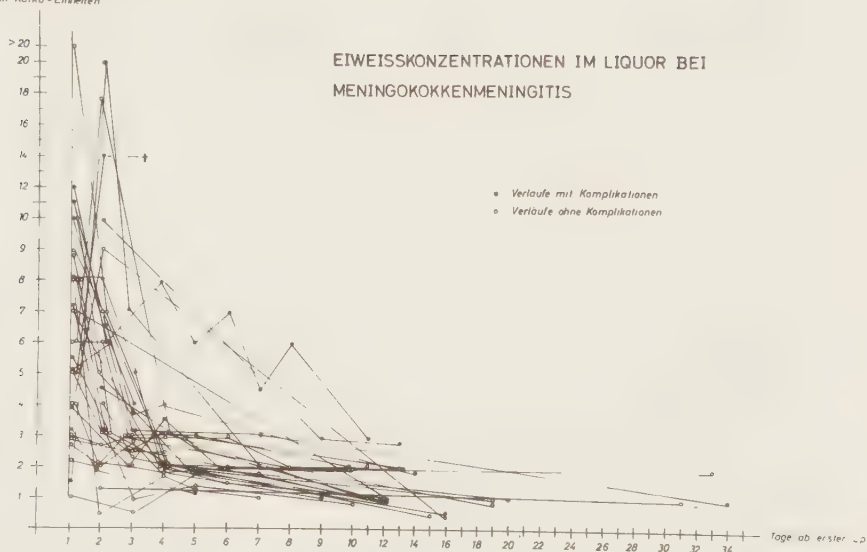


Abbildung N^o 21

Eiweißkonzentrationen
in Kalka - Einheiten

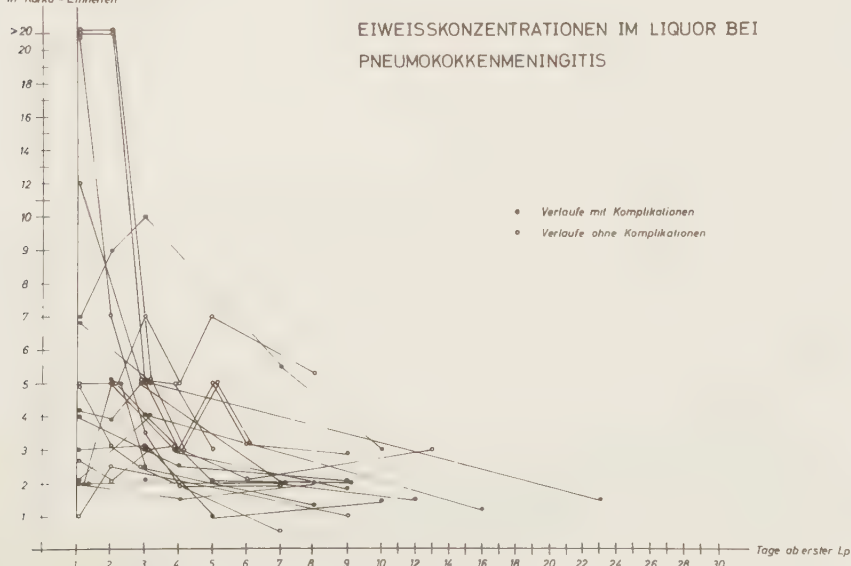


Abbildung N^o 22

Eiweißkonzentrationen
in Kofko - Einheiten

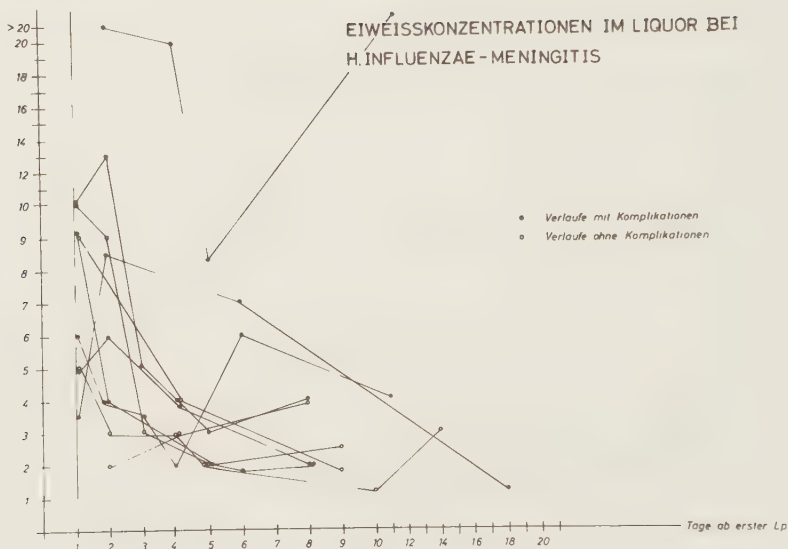


Abbildung N^o 23

EIWEISSKONZENTRATIONEN IM LIQUOR BEI
MENINGITIDEN OHNE ERREGERNACHWEIS

Eiweißkonzentrationen
in Kofko - Einheiten

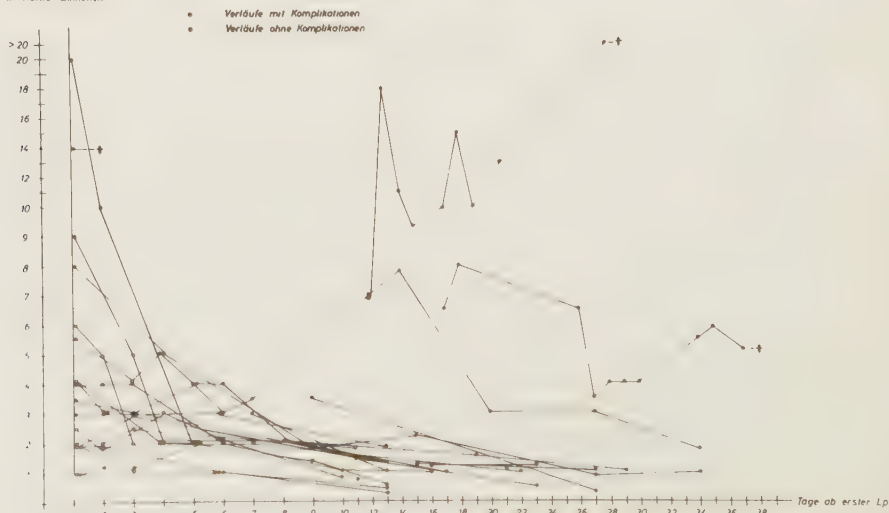


Abbildung N^o 24

EIWEISSKONZENTRATIONEN IM LIQUOR BEI DEN ERREGERN DER NEUGEBORENMENINGITIS

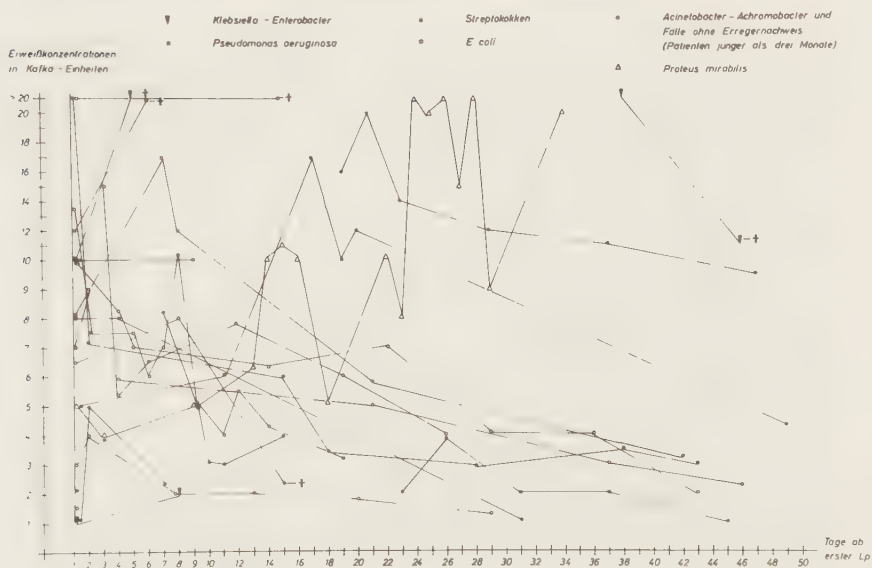
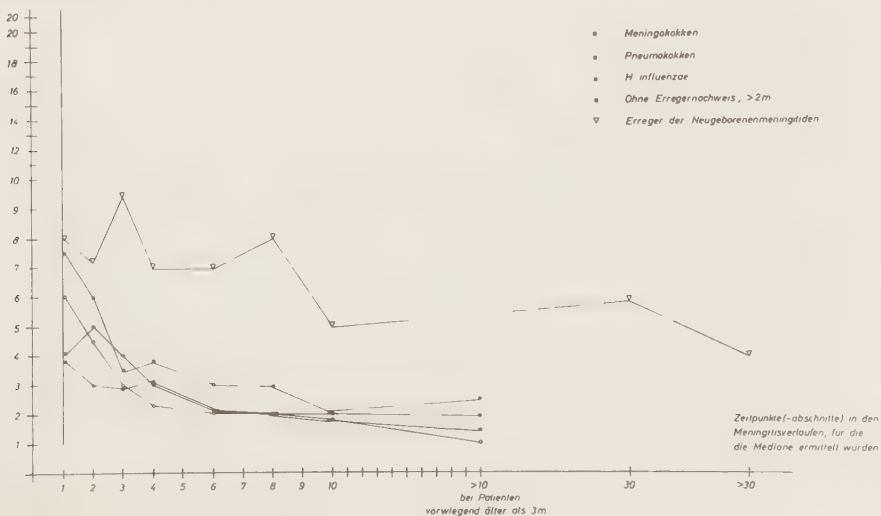


Abbildung N^o 25

MEDIANE DER VERTEILUNGEN DER EIWEISSKONZENTRATIONEN IM LIQUOR

Eiweißkonzentrationen in Kalka - Einheiten



Meningitiden ohne Erregernachweis primär Erlanger Herkunft

In der 34 Fälle zählenden Gruppe der Patienten ohne Erregernachweis, älter als 2 Monate, wurden 14 Kinder(40%) zunächst an auswärtigen Kliniken behandelt und kamen erst aufgrund aufgetretener Komplikationen und zum Zwecke weitergehender Diagnostik in die Universitätskinderklinik, Erlangen. Im Gegensatz dazu lag der Anteil primär an anderen Kliniken behandelter Patienten in den Gruppen mit bekanntem Erreger wesentlich niedriger: So stammen nur 3 von 41 Meningokokkenfällen(7%), 2 von 21 Pneumokokkenmeningitiden(9%) und 3 von 13 d.influenzae-Fällen(23%) primär von auswärtigen Kliniken. Der Anteil bei Neugeborenenmeningitiden beträgt 8 von 38 Patienten(21%).

Die besondere Heterogenität der Meningitiden ohne Erregernachweis ist deshalb bei allen Resultaten in dieser Gruppe zu bedenken. Aus diesem Grund ist es auch von Interesse, welche klinischen Daten und Liquorwerte bei jenen 20 Meningitiden ohne Erregernachweis beobachtet wurden, die von Anfang an an der Universitätskinderklinik stationär aufgenommen waren. Die Verläufe der Leukozytenkonzentrationen und der Eiweißspiegel im Liquor sind dargestellt wie oben beschrieben (vgl. S. 121ff).

Den Medianen der Zellzahlen und der Kafka-Werte ist gemeinsam, daß ihre Erhöhung in den ersten 3 Tagen unter den bei den anderen Erregergruppen beobachteten Werten zurückbleibt. Dafür erfolgt jedoch auch der Rückgang von Pleozytose und Eiweißvermehrung langsamer, so daß in dem Intervall vom 4. bis 8. Tag die Werte der entsprechenden Parameter bei Meningokokken und Pneumokokken erreicht, zum Teil sogar unterschritten werden. Dies ist etwa der Fall für die am 6. Tag ab Maximum bestimmte mittlere Leukozytenkonzentration von 160 Zellen/mm^3 , wobei 15 Messungen zugrundeliegen (vgl. Tabelle N^o 7).

Im weiteren Verlauf rangieren die Mediane meist zwischen den bei den Fällen mit grampositiven und gramnegativen Diplokokken erhaltenen Werten.

Die Betrachtung der Verläufe der Leukozyten- und Eiweißkonzentrationen läßt keine Aussage darüber zu, ob eher Meningokokken oder Pneumokokken ätiologisch hier verantwortlich sind. Die

Werte von H.influenzae liegen jedoch deutlich über den Meßwerten bei Erlanger Patienten ohne Erregernachweis.

Enge Beziehung zu den Verläufen bei Meningokokken jedoch zeigt die Häufigkeit von Wiederanstiegen der Leukozytenzahlen im Liquor (vgl. Definition, S. 95). Diese fanden sich bei 3 von 19 Patienten (15%) mit unbekannter Ätiologie. Die entsprechenden Raten bei Meningokokken und Pneumokokken betragen 26% und 42%, bei H.influenzae hatten sogar fast zwei Drittel der Kinder (62%) Rezidive der Leukozyten im Liquor (vgl. S. 108).

Im Einklang mit dem niedrigen Prozentsatz an Wiederanstiegen der Leukozytenkonzentrationen stehen auch die klinischen Beobachtungen bei den Erlanger Patienten ohne Erregernachweis. Nur bei einem einzigen der 20 Kinder traten Krampfanfälle auf. Von den anderen Erregergruppen kamen wiederum Meningokokkenpatienten mit einer Anfallsrate von 29% am nächsten; jedoch auch Pneumokokkenmeningitiden lagen mit Krämpfen bei einem Drittel der Fälle nur unwesentlich höher (vgl. S. 52).

Den wichtigsten Berührungspunkt zu den Meningokokkenerkrankungen aber bildet die Rate der Frühkomplikationen: Bei 13 der 20 primär in Erlangen behandelten Patienten, älter als 2 Monate, heilte die Meningitis offenbar defektfrei ab, es waren bis zur Entlassung keine Komplikationen aufgetreten. Die 7 Patienten mit Komplikationen, darunter ein Fall mit letalem Ausgang, entsprechen einer Rate von 35%. Damit besteht praktisch Übereinstimmung mit der Komplikationshäufigkeit bei Meningokokken, die sich auf 39% beläuft. Wesentlich höher dagegen mit 62% liegt die Rate bei Pneumokokken.

Somit ergibt sich für die Erlanger Meningitisfälle ohne Erregernachweis eine wesentlich bessere Prognose als für das gesamte Kollektiv der Patienten ohne Erregernachweis, älter als 2 Monate. Ursache hierfür ist, daß bei primär auswärts behandelten, später als Problemfälle überwiesenen Kindern meist kein ätiologisches Agens nachgewiesen werden konnte. Schaltet man die selektionierten Fälle aus, so finden sich bei den Meningitiden ohne Erregernachweis viele Parallelen zu Meningokokkenverläufen. Verglichen mit anderen Gruppen eitriger Meningitiden weisen sie mit die beste Prognose auf.

Tabelle N^o 7:

Meningitiden ohne Erregernachweis primär brelanger Herkunft

Lageparameter der Verteilungen der Leukozytenzahlen im Liquor
(in Zellen/mm³)

	<u>1.Lp</u>	<u>Max.</u>	<u>2.d</u>	<u>3.d</u>	<u>4.d</u>	<u>5.+6.d</u>	<u>7.+8.d</u>	<u>9.+10.d</u>
n(1)	20(0)	20(0)	13(0)	11(0)	5(0)	15(0)	6(2)	5(2)
Max.	52000	52000	18000	5100	827	584	230	92
3.Q.	4500	7000	4300	1230	700	400	150	33
Med.	<u>2750</u>	<u>3550</u>	<u>1800</u>	<u>176</u>	<u>280</u>	<u>160</u>	<u>80</u>	<u>26</u>
1.Q.	1400	1400	590	106	172	29	26	10
Min.	370	370	157	8	85	10	10	2

	<u>11.-15.d</u>	<u>16.-20.</u>	<u>21.-30.</u>	<u>ab 31.d</u>	<u>letzter Wert</u>
n(1)	15(2)	17(10)	19(14)	19(16)	19
Max.	240	56	43	34	34
3.Q.	30	24	26	22	21
Med.	<u>14</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>15</u>	<u>14</u>
1.Q.	7	9	9	7	7
Min.	1	1	1	1	1

Lageparameter der Verteilungen der Eiweißkonzentrationen im
Liquor (Werte in Kafka-Einheiten)

	<u>1.d</u>	<u>2.d</u>	<u>3.d</u>	<u>4.d</u>	<u>5.+6.d</u>	<u>7.+8.d</u>	<u>9.+10.d</u>	<u>ab 11.d</u>
n(1)	17(0)	10(0)	7(0)	7(1)	10(1)	6(3)	5(3)	16
Max.	20	10	5	5,1	4	3,5	2	7,8
3.Q.	6	4	4	5	2,2	2	1,8	1,8
Med.	<u>4</u>	<u>3</u>	<u>2,9</u>	<u>3,1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>1,1</u>	<u>1,2</u>
1.Q.	2	2	2	2	1	1,1	1,1	1
Min.	1	1,2	1,1	1,1	1	1	1	0,2

Veränderungen der Liquorparameter bei Meningitis tuberculosa

In den Abbildungen N^o 26, 27 und 28 sind die Verläufe der Leukozytenkonzentrationen, des Eiweißspiegels und der Glucosekonzentration im Liquor bei Meningitis tuberculosa dargestellt. Als Anfangspunkt für die Zeitachse wurde der Beginn der tuberkulostatischen Behandlung gewählt. Diagnostische Lps, die vor Aufnahme einer spezifischen Therapie durchgeführt wurden, sind über den mit "-1" bis "-4" bezeichneten Wochen in die Abbildungen eingetragen. In Fällen, in denen mehr als eine Lp innerhalb einer Woche durchgeführt worden war, wurde der arithmetische Mittelwert der erhaltenen Konzentrationen für die Zeichnungen verwendet.

Mit Beginn der tuberkulostatischen Therapie ergibt sich bei fast allen Fällen eine sehr deutliche Besserung der Liquorwerte. Besonders ausgeprägt ist dieser Vorgang bei den Leukozyten- und Glucosekonzentrationen, langsamer dagegen und nicht so einheitlich dagegen sinkt der erhöhte Eiweißspiegel.

Den schnellen Anstieg der Zuckerwerte unter antituberkulöser Therapie beschreiben auch Minman (Lit.-N^o 60) und Sumaya et al (Lit.-N^o 147). Letzterer berichtet, daß der Glucosespiegel die Komponente darstellt, die sich am schnellsten normalisiert, dann erst folgen in der Reihenfolge die Zellzahlen und der Proteingehalt.

Die anfängliche Besserung im Liquorstatus erwies sich jedoch in vielen Fällen als nur von kurzer Dauer. Vielfache Rückfälle bei den Liquorwerten kennzeichnen vor allem die mit Komplikationen einhergehenden Erkrankungen. Der Zellzahlverlauf als einer der empfindlichsten Parameter zeigt diese Beziehung zwischen Liquorstatus und Prognose besonders deutlich:

Von den 6 Kindern ohne Komplikationen (einschließlich zweier Patienten, von denen der eine mit leichter Ataxie, der andere mit geringfügiger Ventrikelerweiterung entlassen wurde) konnten in keinem Fall ab der 4. Woche noch Leukozytenkonzentrationen über 100 Zellen/mm³ gezählt werden; nur 2 der 6 Patienten hatten im weiteren Verlauf noch Werte über 50 Zellen/mm³.

Demgegenüber stehen ebenfalls 6 Kinder mit schlechtem Krankheitsausgang, von denen noch nach der 3. Behandlungswoche Li-

quorkonzentrationen dokumentiert sind (ein 7. Patient entwickelte lumbal einen Liquorstop und mußte subokzipital punktiert werden). In dieser Gruppe mit multiplen Komplikationen wiesen zwei Drittel Zellzahlen über $100/\text{mm}^3$ auf, und nur bei einem überstiegen die Leukozytenkonzentrationen ab der 4. Woche nicht mehr die 50-Zellen-Grenze.

Die Meningitis tuberculosa nahm bei den Fällen mit schlechter Heilung somit überwiegend einen chronisch rezidivierenden Verlauf: Während die Patienten ohne Komplikationen nach 2 bis 3 Monaten einen weitgehend normalisierten Liquorstatus hatten, persistierte die Entzündung bei den Verläufen mit Komplikationen über längere Zeit und war nur ganz allmählich unter Kontrolle zu bringen.

Dieses Ergebnis entspricht damit einer Beobachtung bei akuten bakteriellen Meningitiden: Rezidive und persistierende Pleozytose ziehen eine signifikant erhöhte Komplikationsrate nach sich.

Abbildung N° 26

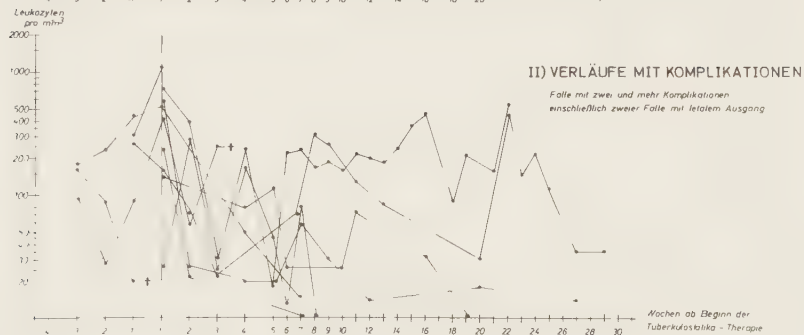
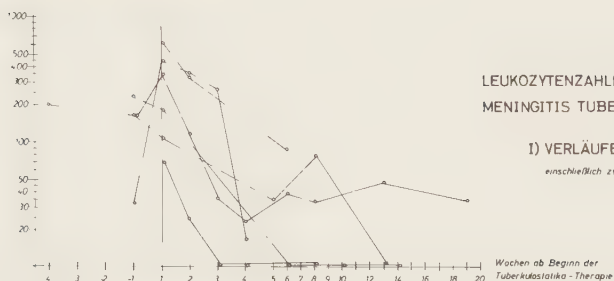
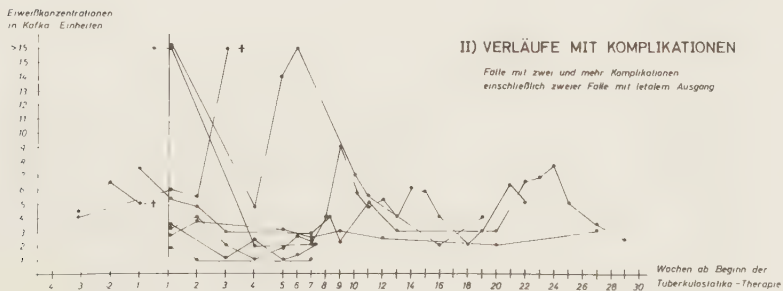
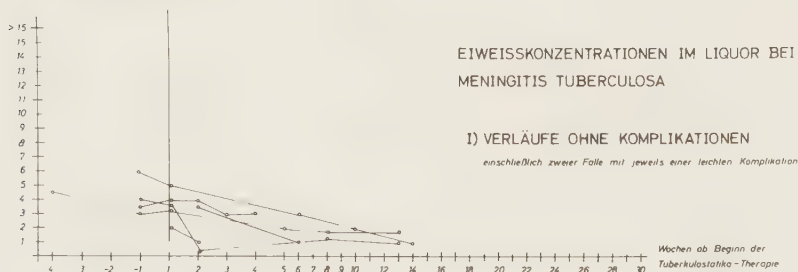


Abbildung N° 27



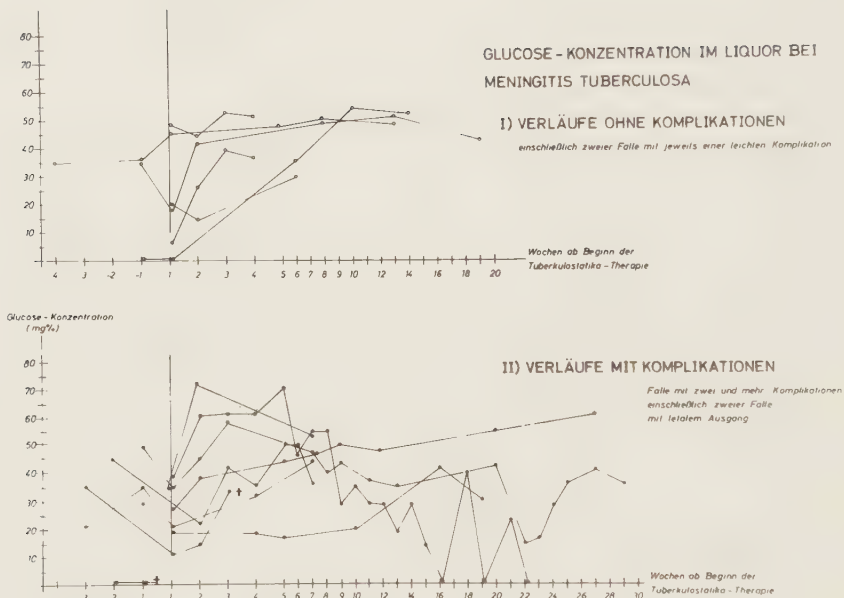


Abbildung N^o 28

Antibiotikatherapie und Zusammenhang mit den Heilungsergebnissen
bei den eitrigen nichttuberkulösen Meningitiden

Ein Vergleich der Heilungsergebnisse während der ersten 5 Jahre des betrachteten Zeitraums mit der Rate an Komplikationen, die im zweiten halben Jahrzehnt auftraten, ergibt für die Jahre 1972 bis 1976 eine insgesamt verbesserte Prognose für die eitrige Meningitis. Dies gilt jedoch nicht für alle Erreger gleichermaßen: Bei Meningokokken konnte der Anteil der mit Restitutio ad integrum Entlassenen in der zweiten halben Dekade gegenüber den Jahren 1967 bis 71 nicht weiter gesteigert werden.

Die einzelnen Häufigkeiten der Frühkomplikationen sind den 4-Felder-Tafeln zu entnehmen:

Meningokokken				Pneumokokken				H.influenzae			
		o.K.	Komp.			o.K.	Komp.			o.K.	Komp.
bis 71		15	8	23		2	8	10		2	7
bis 76		10	8	18		6	5	11		2	2
		25	16	41		8	13	21		4	9
ohne Erregernachweis				Neugeborenenfälle				insgesamt			
		o.K.	Komp.			o.K.	Komp.			o.K.	Komp.
bis 71		7	13	20		1	23	24		27	59
bis 76		6	8	14		4	10	14		28	33
		13	21	34		5	33	38		55	92
										86	147

Die Unterschiede in den Komplikationsraten in dem ersten und zweiten Jahrfünft sind nicht statistisch signifikant, die Irrtumswahrscheinlichkeit ist größer als 5% in allen 6 betrachteten Gruppen. Dennoch sind die verbesserten Behandlungserfolge bei den kürzer zurück liegenden Meningitiden auffällig. Als naheliegende mögliche Ursache bieten sich Änderungen im Schema der medikamentösen Behandlung an. Ziel der folgenden Übersicht über die Chemotherapie bei den hier betrachteten eitrigen Meningitiden ist es zum einen, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Art der verwendeten Antibiotika und dem Be-

handlungsergebnis darzustellen. Zum anderen soll ein grober Überblick über das therapeutische Vorgehen bei Meningitis purulenta in Erlangen gegeben werden.

Die Resistenzlage des Patienten, die Virulenz der Erreger und der Umfang der Erregeraussaat bestimmen zum Teil den Verlauf der Meningitis. Klinisch faßbare Parameter mit Bedeutung für die Prognose sind:

- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Alter des Patienten
- Auftreten von Krämpfen
- Grad der Bewußtseinsstörung

Auf Seiten der medikamentösen Therapie beeinflussen nicht nur die Wahl der Antibiotika und deren Kombination das Heilungsergebnis. Weitere Variablen sind:

- Dosierung pro kg Körpergewicht
- Darreichungsform: intramuskulär, intravenös oder intralumbal
- Behandlungsdauer
- Corticoid-Gaben

Aufgrund der Vielzahl möglicher Einflußfaktoren ist eine weitgehende Vereinfachung bei der Übersicht über das therapeutische Vorgehen unumgänglich, soll ein Zusammenhang zwischen der antibiotischen Behandlung und der Komplikationsrate aufgedeckt werden.

Es werden im folgenden nur die Antibiotika berücksichtigt, die in der ersten Behandlungswoche ab der 1. Lp und mindestens über eine Dauer von 3 Tagen verabreicht wurden. Die hier zugrundeliegende Überlegung ist, daß ein optimaler Therapieerfolg nur bei bestmöglicher medikamentöser Behandlung auf bzw. vor dem Höhepunkt der Entzündung erzielt werden kann.

Als Frühkomplikationen wurden wiederum jene Beeinträchtigungen für die Patienten gerechnet, wie sie auch für die statistische Auswertung definiert wurden (vgl. S. 92). Der einzige Unterschied besteht darin, daß Krämpfe, die ja meistens nur innerhalb der ersten Tage ab Therapiebeginn auftraten, hier nicht als Komplikation gezählt wurden. Es wurde dabei davon ausgegangen, daß diese Anfälle Ausdruck einer cerebralen Schädigung sind, die in der prädiagnostischen Phase stattfand, und somit auch weitgehend unabhängig sind von der erst ab der ersten Lp

beginnenden Antibiotikatherapie. Somit waren Komplikationen all jene pathologischen Befunde, die zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik erhoben werden konnten. Der Exitus letalis stellt die Maximalkomplikation der eitrigen Meningitis dar. Nicht in die Auswertung mitaufgenommen wurden Fälle, bei denen der Patient bereits innerhalb der ersten Woche ab Diagnosestellung der Meningitis verstarb.

Antibiotikatherapie bei Meningokokkenmeningitiden

	Ampicillin auch Ampic. + Oxacillin		Chloramphenicol		Penicillin G (Penicillin V, Propicillin..)	Sonstige
		Carbenicillin		Gentamycin		
mit Komplik. (n = 12)	4 (33%)	-	5 (42%)	1 (8%)	11 (92%)	2= Sulfonamid (17%)
ohne Komplik. (n = 28)	9 (32%)	-	8 (28%)	2 (7%)	27 (96%)	-

Tabelle N^o 8

Anzahl verschiedener Antibiotika pro Patient im Durchschnitt:

Verläufe mit Komplikationen: 1,9

Verläufe ohne Komplikationen: 1,6

(dabei wurden als "verschiedene Antibiotika" die obenstehenden antibakteriell wirksamen Substanzen gezählt)

Intrathekale Antibiotikaapplikation in der ersten Woche:

Sowohl bei einer komplikationsfrei verlaufenen Meningitis als auch bei einem Fall mit Defektzustand bei Entlassung war Gentamycin intralumbal appliziert worden.

In der Therapie der Meningokokkenmeningitiden lassen sich zwischen den Verläufen mit und solchen ohne Komplikationen keine Unterschiede hinsichtlich der angewandten Antibiotika erkennen. Einzig Chloramphenicol wurde in der Gruppe mit Komplikationen

um die Hälfte häufiger eingesetzt als bei den komplikationsfreien Patienten; daraus irgendwelche Schlußfolgerungen ableiten zu wollen, ist jedoch unter anderm wegen der niedrigen Fallzahlen nicht möglich.

Patienten ohne Komplikationen wurden etwas häufiger in Monotherapie behandelt als Kinder mit Defekten bei Entlassung. Dabei wurde auch als Monotherapie gewertet, wenn Penicillin G und eines seiner nahestehenden Derivate wie Penicillin V, Propicillin, Hydracillin oder Liquocillin an gleichen oder aufeinanderfolgenden Tagen in der ersten Behandlungswoche gegeben wurden. Dagegen wurde die Anwendung von Penicillin G zusammen mit Ampicillin als Kombinationstherapie mit 2 Antibiotika gerechnet.

Möglicherweise liegt die Ursache für die häufigere Verwendung von 2 und mehr Antibiotika in der Gruppe mit Komplikationen darin, daß jene in fortgeschrittenem Meningitisstadium zur Aufnahme kamen und stärker beeinträchtigt wirkten. Solche Faktoren würden von sich aus eine schlechtere Prognose einschließen.

Antibiotikatherapie bei Pneumokokkenmeningitiden

Tabelle N^o 9:

Verläufe mit Komplikationen

- Pe + Chloramph.
- Pe + Chloramph.
- Pe + Chloramph.
- Pe
- Pe + Chlora. + Gentamycin
- Pe + Chloramph. (nur intralumb.)
- Pe + Chloramph.
- Pe + Chloramph.
- Ampic./Oxac. + Gentamycin
- Pe + Ampic.

Verläufe ohne Komplikationen

- Pe + Chloramph.
- Pe + Chloramph.
- Pe + Ampic.
- Pe + Ampic.
- Pe + Chloramph.
- Pe + Ampic./Oxacillin
- Pe + Chlora. + Ampic.
- Pe
- Pe + Ampic./Oxac.
- Pe + Ampic.
- Pe + Ampic./Oxac.

Abkürzungen: Pe = Penicillin G u./o. engverwandte Derivate wie Hydracillin, Propicillin, Penicillin V ...
Ampic. = Ampicillin, Oxac. = Oxacillin

Tabelle N^o 10:

	Ampicillin (auch Ampic./ Oxac.)	Chloramphenicol	Gentamycin	Penicillin G und Derivate (Penicillin V Propic..)	Sonst.
mit Komplik. (n = 10)	2 (20%)	7 (70%)	2 (20%)	9 (90%)	-
ohne Komplik. (n = 11)	7 (64%)	4 (36%)	-	11 (100%)	-

Anzahl verschiedener Antibiotika pro Patient im Durchschnitt:

Verläufe mit Komplikationen: 2,0

Verläufe ohne Komplikationen: 2,0

Intralumbal wurden nur bei einem einzigen Patienten Antibiotika instilliert. Es wurde an 3 Tagen Gentamycin gegeben.

Antibiotikatherapie bei H.influenzae-Meningitiden

Tabelle N^o 11:

<u>Verläufe mit Komplikationen</u>	<u>Verläufe ohne Komplikationen</u>
- Chlora. + Sulfadimethoxin	- Ampic. + Gentamycin (auch 4mal intralumb.)
- Chlora. + Ampic.	- Pe + Ampic. + Chloramph.
- Pe + Chloramph.	- Ampic. + Chloramph. + Gentamyc. + Sulfadimethoxin
- Chloramph. + Polymyxin E (auch 2mal intral.)	- Carbenic. + Ampic. + Gentamyc. (auch 1mal il.)
- Chlora. + Gentamycin (auch 3mal intralumb.)	- Pe + Ampicillin
- Chlora. + Gentamycin	
- Pe + Chloram. + Gentamycin (auch 5mal intral.)	
- Pe + Ampic./Oxac.	

Abkürzungen: vgl. oben; il. = intralumbale Applikation

Anzahl verschiedener Antibiotika pro Patient im Durchschnitt:

Verläufe mit Komplikationen: 2,1

Verläufe ohne Komplikationen: 2,8

Tabelle N^o 12: Antibiotikatherapie und Erkrankungsausgang bei H.influenzae

	Ampicillin (auch Ampic./Oxac.)	Chloramphenicol		Penicillin G und Derivate (Penicillin V, Propicillin..)		Sonstige
		Carbenicillin	Gentamycin			
mit Kompl. (n = 8)	2 (25%)	-	7 (87%)	3 (37%)	3 (37%)	1: Polymyxin E 1: Sulfonamid
ohne Kompl. (n = 5)	4 (80%)	1	2 (40%)	4 (80%)	2 (40%)	1: Sulfonamid

Intrathekal wurden Antibiotika bei der Hälfte der Patienten mit Komplikationen sowie in 40% der komplikationsfreien Verläufe appliziert. Es bestehen hier somit keine relevanten Unterschiede.

Sowohl bei den Pneumokokken als auch in der H.influenzae-Gruppe fällt in der Gegenüberstellung von Erkrankungsausgang und verwendeten Antibiotika der wesentlich höhere Anteil der Chloramphenicoltherapie an den mit Komplikationen einhergegangenen Verläufen auf. Dieses bakteriostatisch wirkende Medikament wurde in den Fällen mit vollständiger Heilung nur etwa halb so oft verabreicht wie bei den Verläufen mit Defekt zum Zeitpunkt der Entlassung. Demgegenüber wurde Ampicillin bei Patienten mit Restitutio ad integrum gut 3mal häufiger gegeben als bei Kindern mit Komplikationen.

Auch der Einsatz von Gentamycin scheint sich bei H.influenzae-Meningitiden bewährt zu haben. Sein Anteil an den verwendeten Antibiotika bei Hämophilusfällen mit Defektheilung bzw. mit letalem Ausgang beträgt 37%, 4 der 5 Patienten mit komplikationsfreier Heilung dagegen hatten Gentamycin verabreicht bekommen. In der Therapie der Pneumokokkenmeningitiden spielte das Aminoglykosid keine Rolle.

Aufgrund der vermehrten Anwendung von Ampicillin und Gentamycin bei Hämophiluspatienten mit defektfreier Heilung beträgt die durchschnittliche Anzahl verabreichter Antibiotika hier 2,8

pro Patient. Bei den Verläufen mit Komplikationen dagegen wurden meist nur 2 verschiedene Antibiotika nebeneinander eingesetzt, wobei Chloramphenicol in fast allen Fällen beteiligt war.

Bei Pneumokokkenmeningitiden wurden sowohl bei Patienten mit Defektheilung als auch bei komplikationsfreien Verläufen im Durchschnitt genau 2 verschiedene Antibiotika pro Kind verabreicht.

Eine schlechtere Prognose für Fälle mit Gaben von Chloramphenicol in Kombinationstherapie mit anderen Antibiotika wird auch in der Literatur beschrieben (vgl. Diskussion, S. 188). Eine Gegenüberstellung der Heilungsergebnisse der mit Chloramphenicol behandelten Fälle und der Meningitiden ohne Chloramphenicoltherapie während der ersten Woche in stationärer Behandlung soll etwaige Zusammenhänge mit dem Erkrankungsausgang im vorliegenden Patientengut aufdecken.

Tabelle N^o 13: Therapie und Verlauf bei 34 Fällen mit Pneumokokken(21) und H.influenzae(13) als Erreger

<u>Therapie:</u>	mit	ohne	
<u>Verlauf:</u>	Chloramphenicol	Chloramphenicol	
mit Komplikationen	14	4	18
ohne Komplikationen	6	10	16
	20	14	34

Der Unterschied ist, geprüft mit dem exakten Fisher-Test, signifikant auf dem 5%-Niveau.

Um tatsächlich die Chloramphenicoltherapie für die schlechtere Prognose in den mit diesem Antibiotikum behandelten Fällen anschuldigen zu können, ist es erforderlich, andere prognostisch ungünstige Faktoren, die möglicherweise speziell in der mit Chloramphenicol behandelten Gruppe vorkamen, auszuschließen. So wäre es denkbar, daß Chloramphenicol bei schwer beeinträchtigten Patienten in fortgeschrittenem Stadium der Meningitis bevorzugt eingesetzt worden ist. Aus diesem Grund sollen die Häufigkeiten prognostisch bedeutsamer Faktoren in den beiden

Gruppen mit und ohne Chloramphenicol verglichen werden:

	<u>Alter</u> (in Monaten = M)		<u>Therapiebeginn</u> (bis zum 2. Tag oder später)	
	<12M	>12M	<2dd	>2dd
Therapie mit Chloramphen.	8	12	12	8 mit Chloramph.
ohne Chloramph.	5	9	5	8 ohne Chloramph.

	<u>Krämpfe bis Aufnahme</u>		<u>Bewußtseinszustand:</u>	
	ja	nein	ja	nein
mit Chloramph.	4	16	4	16 mit Chloramph.
ohne Chloramph.	2	12	4	10 ohne Chloramph.

Hinsichtlich des Vorliegens prognostisch ungünstiger Daten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns gibt es zwischen der mit Chloramphenicol behandelten Gruppe und den mit anderen Antibiotika bekämpften Meningitiden keine relevanten Unterschiede. Die Häufigkeiten von Patienten im Säuglingsalter, von Krämpfen bis zur Aufnahme sowie von Beeinträchtigungen des Bewußtseinszustandes als Sopor oder Koma differieren zwischen den beiden Behandlungsgruppen um weniger als 10%. Lediglich in der Zeitdauer bis Therapiebeginn weichen die 2 Kollektive etwas stärker voneinander ab: Bei 40% der mit Chloramphenicol behandelten Patienten wurde die Diagnose erst nach dem 2. Tag ab dem Auftreten der ersten Symptome gestellt, während sogar bei über 60% der Fälle der Nicht-Chloramphenicol-Gruppe die Behandlung erst nach dem 2. Krankheitstag begann.

In keiner der beiden miteinander verglichenen Gruppen überwiegen somit irgendwelche Parameter, die per se eine schlechte Prognose für den Meningitisausgang bedeuten.

Der Heilungserfolg bei mit Chloramphenicol in Kombinationstherapie behandelten Patienten war somit signifikant schlechter als in der Vergleichsgruppe ohne Chloramphenicol, ohne daß dieser Unterschied anders als durch die spezielle Therapieform zu erklären war.

Antibiotikatherapie bei E.coli-, Pseudomonas aeruginosa- und
B-Streptokokken-Meningitiden

Tabelle N^o 14 :

Verläufe mit multiplen
Komplikationen oder Tod

Verläufe mit keiner oder
einer Komplikation

S: Gentam. + Ampicillin

S: Ampic./Oxac. + Gentamycin
il: 5mal Gentam.

S: Pe + Carbenicillin
il: 1mal Gentam.

S: Pe + Ampic. + Carbenicillin

S: Pe + Chloramph. + Gentam.
il: 3mal Gentam.

C: Ampic. + Chlora. + Polymyx.E
il: 4mal Polymyxin E

C: Ampic. + Chlora. + Polymyx.E

C: Ampic./Oxac. + Gentamycin
il: 5mal Gentamycin

C: Ampic./Oxac. + Polym.E + Gent
il: 2mal Gentamycin

C: Ampic./Oxac. + Gentamycin
il: 2mal Gentamycin

C: Ampic./Oxac. + Carb. + Polym.E
il: 1mal Polymyx.E

P: Carb. + Dicloxac. + Gentam.
il: 5mal Gentamycin

C: Pe + Amp./Oxac. + Sulfonamid

P: Ampic./Oxac. + Gentamycin

P: Amp./Oxac. + Carben. + Gent.
il: 2mal Gentamycin

P: Ampic. + Carbenic. + Gentam.
il: 2mal Gentamycin

P: Carbenicillin + Gentamycin

Abkürzungen: S = Streptokokken, C = E.coli, P = Pseudomonas aer.
Ampic(illin), Carb(enicillin), Chlora(mphenicol),
Gent(amycin), Poly(myxin) E, Dicloxa(cillin),
Ampic./Oxac. = Kombinationspräparat aus Ampicillin
und Oxacillin (Totocillin^R)
il: intralumbale Applikation
Pe = Penicillin G und nahestehende Derivate

Tabelle N^o 15 : Antibiotikatherapie und Erkrankungsausgang bei
Coli-, Pyocyaneus- und B-Streptokokken-Meningitiden

	Ampicillin (auch Ampic./Oxac.)	Chloramphenicol		Penicillin G und nahestehende Derivate		Sonstige
		Carbenicillin	Gentamycin	Polymyxin E		
Tod oder multiple Komplikationen (n = 9)	6 (67%)	4 (44%)	2 (22%)	5 (55%)	3 (33%)	3 (33%) 1 = Sulfonam.
ohne oder mit einer Komplik. (n = 8)	7 (87%)	3 (37%)	1 (12%)	6 (75%)	1 (12%)	1 (12%) 1 = Dicloxac.

Anzahl verschiedener Antibiotika pro Patient im Durchschnitt:

Verläufe mit multiplen Komplikationen: 2,7

Verläufe mit keiner oder einer Komplikation: 2,5

intrathekale Antibiotikaapplikation in der ersten Woche:

Verläufe mit multiplen Komplikationen:

insgesamt 9 intralumbale Antibiotikagaben, verteilt auf 5 Patienten. Bezogen auf die Gesamtzahl von 9 Patienten in der Gruppe: 1,0 Instillationen pro Patient

Verläufe mit einer oder keiner Komplikation:

insgesamt 23 intralumbale Antibiotikagaben, verteilt auf 6 Patienten. Bezogen auf die Gesamtzahl von 8 Patienten in der Gruppe: 2,9 Instillationen pro Patient

Hinsichtlich der verwendeten Antibiotika bestehen zwischen den Neugeborenenmeningitiden mit multiplen Komplikationen und jenen mit maximal einer Komplikation nur geringfügige Unterschiede. So wurden bei den günstiger verlaufenen Fällen etwas häufiger Gentamycin und Ampicillin verwendet, Polymyxin E kam seltener zum Einsatz. Ein Einfluß jener leicht veränderten Anteile verschiedener Antibiotika am Spektrum der verabreichten antibakteriellen Medikamente auf den Erkrankungsausgang läßt sich jedoch nicht ableiten.

Auch bezüglich der Zahl der verwendeten Antibiotika pro Patient herrscht in beiden Gruppen weitgehend Übereinstimmung.

Ein wesentlicher Behandlungsunterschied dagegen besteht zwischen den Patienten mit gutem bzw. schlechtem Therapieerfolg in der Häufigkeit der intrathekalen Antibiotikaanwendung. Während bei den von multiplen Komplikationen betroffenen Kindern nur im Durchschnitt genau eine intralumbale Gentamycin- oder Polymyxin-Instillation pro Patient durchgeführt wurde, liegt der entsprechende Wert bei den wenig oder nicht versehrten Kindern bei fast drei. Die vielfachen Applikationen direkt in den Rückenmarkskanal dürften eher in solchen Fällen durchgeführt worden sein, die einen stark beeinträchtigten Eindruck machten und maximale Therapie indiziert erschienen ließen. Umso bedeutungsvoller ist das Ergebnis, daß die Patienten mit der niedrigsten Rate an Frühkomplikationen wesentlich mehr intralumbale Anti-

biotikagaben erhielten als die Fälle mit multiplen Komplikationen oder mit letalem Ausgang. Die folgende 4-Felder-Tafel zeigt den Zusammenhang auf zwischen Meningitisprognose und Anzahl intralumbaler Antibiotikagaben.

Erkrankungsausgang:	multiple Komplikationen, Tod	keine oder eine Komplikation	
keine/eine intrathekale Antibiotikaapplikation	6	2	8
mehrere intrathekale Antibiotikaapplikationen	3	6	9
	9	8	17

Aufgrund der niedrigen Fallzahl ist der Unterschied nicht signifikant.

Diskussion

Erreger- und Altersverteilung

Die Häufigkeiten der in Erlangen identifizierten Meningitis-
erger liegen im Rahmen der in anderen Studien des deutschen
Sprachraums berichteten Zahlen. Vergleichsweise selten waren in
Erlangen H.influenzae und Staph. aureus; Pseudomonas aeruginosa
und Klebsiella-Enterobacter dagegen besaßen größere Bedeutung
als in den 4 anderen Aufstellungen der Meningitis-erger(vgl.
Tab. N^o 16). Enterokokken traten im Beobachtungszeitraum von
1967 bis 1976 nicht als Meningitis-erger in Erscheinung.

	<u>Erlangen</u>	<u>Freiburg</u> (146)	<u>Mainz</u> (40)	<u>Jena</u> (42)	<u>Basel</u> (68)
Meningokokken	26	40	49	17	41
Pneumokokken	13	18	17	17	10
H.influenzae	8	18	9	16	30
E.coli	7	6	8	4	2
Pseud. aeruginosa	6	5	0,5	0,8	1
Klebs.-Enterobacter	4	-	0,8	-	-
B-Streptokokken	4	3	2	2	4
Staph. aureus	1	3	3	2	2
Acinetobacter/ Achromobact.	1	-	-	-	-
Salmonella	0,6	-	0,8	-	-
Proteus	0,6	-	0,3	0,8	-
Listerien	1	-	1	2	-
Enterokokken	-	-	0,5	-	0,5
ohne Erregernachweis	27	-	7	38	9

Tabelle N^o 16: Häufigkeiten der Meningitis-erger an verschie-
denen Kliniken (Zahlenangaben in Prozent)

Größere Abweichungen zwischen den verschiedenen Kliniken bestehen hinsichtlich der Anteile der Fälle ohne Erregernachweis. Mit einer Rate nicht identifizierter bakterieller Meningitiden von 27% liegen die Erlanger Fälle in der Mitte zwischen den von anderen Autoren veröffentlichten Zahlen. Dabei ist auffällig, daß sich die Häufigkeiten der Meningokokkenfälle und die Anteile der Meningitiden ohne Erregernachweis etwa indirekt proportional verhalten: Die Studie aus Mainz(40) mit 49% Meningokokkeninfektionen weist nur 7,4% der Fälle ohne Erregernachweis aus, in Jena dagegen(42) liegt der Anteil der Erkrankungen mit unbekannter Ätiologie mehr als doppelt so hoch wie die Häufigkeiten von Meningokokkenmeningitiden. Diese Beobachtungen untermauern den für Erlanger Fälle ohne Erregernachweis gewonnenen Eindruck, daß es sich bei den eitrigen Meningitiden mit unbekannter Ätiologie vornehmlich um Meningokokkenenerkrankungen handeln dürfte.

Die aufgeführten Meningitisserreger sind nicht bei allen Patienten mit der gleichen Wahrscheinlichkeit zu erwarten, wie es ihrem Häufigkeitsanteil innerhalb des Erregerspektrums entspricht. *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Streptokokken* etc., die Erreger der Neugeborenenmeningitiden, kommen bei Patienten, älter als 2 Monate, ätiologisch selten vor. Nur 8% der durch diese Bakterien erkrankten Patienten waren ein Viertel Jahr alt oder darüber. Umgekehrt waren nur 4% der Meningokokken-, Pneumokokken- und *H. influenzae*-Patienten jünger als 3 Monate. Entsprechende Beobachtungen finden sich auch in der Literatur: Mortier(104) zitiert eine Sammelstatistik von Hummert(63), in der die Häufigkeit von Meningokokken gleich 34,8%, von Pneumokokken gleich 15,7%, von *H.influenzae* gleich 17,2% sowie von *E.coli* gleich 5,0% der 1438 aufgenommenen Fälle bei Patienten ab dem 2. Lebensmonat beträgt. Der Anteil dieser Erreger bei Neugeborenen beläuft sich dagegen bei Meningokokken nur auf 1,0%, bei Pneumokokken auf 4,4% und bei *H.influenzae* auf 1,3%. Mit 27,4% ist *E.coli* bei den Patienten im ersten Lebensmonat der häufigste Erreger der eitrigen Meningitis. Wehle(161) faßt die Patienten unter zwei Monaten, getrennt nach Ätiologie, in eine Altersgruppe zusammen, und stellt ihnen die Häufigkeiten der Erreger bei älteren Patienten gegenüber. Der Anteil der Fälle bei Patienten in den ersten beiden Lebensmona-

ten an der Gesamtzahl der Meningitiden mit dem gleichen Erreger bis zum 14. Lebensjahr beträgt für *H. influenzae* 0,5%, für Meningokokken 0% und für Pneumokokken 3,4%. Nur 2 von 32 Colimeningitiden, einer von 11 *Klebsiella-Enterobacter*-Fällen aber 5 von 12 Streptokokkeninfektionen traten bei Kindern zwischen dem 2. Lebensmonat und dem 14. Lebensjahr auf.

Streptokokken der Gruppe B halten sich somit nicht an so strenge Altersgrenzen in ihrem Auftreten, wie dies bei den anderen Erregern der Neugeborenenmeningitis der Fall ist. Auch im Erlanger Patientengut war eines der 6 Kinder mit B-Streptokokken-Meningitis bereits 2 Monate, ein weiteres sogar schon 4 Monate bei Erkrankungsbeginn. Die Studie von Baker et al. (4) über eitrige Meningitiden durch Streptokokken der Gruppe B stützt sich auf 33 Fälle, wobei die Patienten bei Erkrankungsbeginn zwischen einem Tag und 12 Wochen alt waren, 30% 4 Wochen und darüber. Franciosi et al. (38) unterscheidet 2 Typen der Streptokokken-sepsis mit Erkrankungsbeginn bei der einen Form bereits innerhalb von Stunden nach der Geburt, bei dem anderen Typ dagegen erst in der späteren Neugeborenenperiode.

In Erlangen traten 23% aller Meningitis purulenta-Fälle bei Neugeborenen im 1. Lebensmonat auf, in der Studie aus Jena (42) beläuft sich der Anteil der Neugeborenen auf 11,5%.

87 der 155 Patienten (55%) hatten bei Erkrankungsbeginn das 1. Lebensjahr noch nicht vollendet; in anderen Veröffentlichungen liegt dieser Anteil zwischen 36% und 54% (42, 68, 120, 134). Schließlich waren nur 15% der Erlanger Patienten 6 Jahre alt und darüber. Im Einklang damit steht die Feststellung von Smith et al. (139), daß 90% der Meningitis purulenta-Erkrankungen bis zum 5. Lebensjahr auftreten.

Die höchste Häufigkeit besitzen Meningokokken-, Pneumokokken- und *H. influenzae*-Meningitiden nach Untersuchungen von Fraser et al. (39) bei Kindern im Alter von 6 bis 7 Monaten; Marget (87) schreibt, daß die altersmäßige Erregerdisposition für diese 3 Meningitiden insgesamt zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat am höchsten ist. Diese Aussagen treffen auch für das Erlanger Patientengut zu: Es findet sich hier ebenfalls innerhalb der Säuglingsmeningitiden ein deutliches Maximum der Erkrankung um den 5. bis 7. Lebensmonat.

Auch hinsichtlich einer Sexotropie der Meningitis decken sich die Angaben in der Literatur mit den Ergebnissen in der vorliegenden Studie. In Erlangen waren 91 Patienten Jungen(58%) und 66 Mädchen(42%). In anderen Untersuchungen liegt die Rate der männlichen Patienten zwischen 59% und 67%(12, 42, 82, 134, 120).

Symptome der Meningitis purulenta

	<u>Erlanger</u> Fälle	<u>Tugwell</u> <u>et al.</u> (150)	<u>Rogner</u> (120)	<u>andere Autoren</u>
Fieber	95	100	90	
Meningismus	88	74	80	
weinerlich, unruhig	46	-	-	
Bewußtseinstörung	75	13	45	8-14% bei H.influenz komatös (72, 157)
Apathie/Somnolenz	54			Sopor, Koma: (68)
Sopor/Koma	21			Meningok. 22%
				Pneumok. 48%
				H.influ. 32%
Erbrechen	72	8	40	
Hautsymptome	40	-	-	33% Petechien bei Meningokokken (42)
Kopfschmerzen	27	28	29	
Krämpfe	19	8	21	20% Krämpfe vor Auf- nahme bei H.influ. (157)
Fontanelle gewölbt, gespannt	18			
Atmungssymptome	13	3	-	5% Apnoe-Anfälle (68)
abdominale Symptome	11			
pathologische Reflex- oder Tonusveränderg.	21	3	-	10% Reflexausfälle o. Seitendifferenz (68)
weitere neurolog. Symptome	18	8	-	10% Herdsymptome (30)
Überempfindlichkeit	39			

Tabelle N^o 17: Symptome bei Patienten, vorwiegend Alter als
2 Monate (Zahlenangaben in Prozent)

Anmerkung: Erlanger Fälle sind die Meningokokken-, Pneumokok-
ken- und H.influenzae-Meningitiden sowie Fälle ohne
Erregernachweis bei Patienten, Alter als 2 Monate.

- Tugwell et al.: Pneumokokkenmeningitiden bei Kindern
und Erwachsenen

- Rogner: gemischtes Kollektiv, 9 von 69 Fällen
sind Neugeborenenmeningitiden

Ein direkter Vergleich der Häufigkeiten der Symptome in verschiedenen Studien ist nur begrenzt möglich und ist mit Vorsicht zu interpretieren. Eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst die in der jeweiligen Patientengruppe vorgefundenen Prozentzahlen der Krankheitszeichen. So unterscheiden sich die Arbeiten hinsichtlich der Meningitisserreger und der betroffenen Altersgruppen der Patienten, hinsichtlich der Länder und der Zeiträume. Weiterhin ist die Art und Weise der Einschätzung der Symptome durch den behandelnden Arzt von Bedeutung, unterschiedliche Sorgfalt bei der Untersuchung, Erwartungshaltungen hinsichtlich bestimmter Krankheitsbilder. Schließlich spielt es eine große Rolle, bis zu welchem Zeitpunkt im Meningitisverlauf Krankheitszeichen noch als Symptome gezählt und ausgewertet wurden. Trotzdem besteht bei den meisten Symptomen weitgehend Übereinstimmung in der Häufigkeit des Auftretens in den verschiedenen Arbeiten.

Herausgegriffen sei die Eintrübung des Bewußtseins als Symptom der Meningitis purulenta. Ein soporöses oder komatöses Bild fand sich in Erlangen bei 15% der H.influenzae-, 19% der Meningokokken- und 28% der Pneumokokkenpatienten. Justitz(68) beschreibt solche cerebralen Funktionsstörungen ebenfalls als am häufigsten bei Pneumokokken, an 2. Stelle stehen bei ihr jedoch H.influenzae-Infektionen, und Meningokokkenpatienten waren am seltensten so stark bewußtseinsgetrückt; in anderen Arbeiten waren 8% bzw. 14% der H.influenzae-Patienten bewußtlos oder komatös(72, 157), und Gossage(48, zitiert nach 139) fand 32% der Kinder mit eben diesem Erreger apathisch("listlessness").

Die Häufigkeit von Hauterscheinungen hängt davon ab, was unter dieser Bezeichnung zu verstehen ist. In der für die Erlanger Patienten weitgefaßten Definition hatten 40% der Patienten Hautsymptome: Schockzeichen wie blasse, graue, marmorierte Haut und Cyanosen boten insgesamt 26% der Kinder; 29% der Meningokokkenpatienten wiesen petechiale Hautblutungen auf, und schließlich hatten 5 der 109 Patienten Exanthem, Tache cerebrales oder einen Herpes labialis. Andere beschreiben einen Ausschlag ("rash") bei 6% der Patienten(48). Wehrle(161) zufolge weisen zwei Drittel aller Kinder mit Meningokokkeninfektion ein Exanthem auf. Dies kann ein morbilliformer Ausschlag sein, typischer-

weise jedoch Petechien. Fröber und Müller(42) berichten, daß 36% der Patienten mit Meningokokkenmeningitis petechiale Blutungen zeigen. Diese Zahl stimmt sehr gut mit den in Erlangen gefundenen 33% Häufigkeit überein.

Abdominale Symptome, also Durchfälle und Bauchschmerzen, werden in den anderen Arbeiten nicht als Krankheitszeichen der Meningitis bei Patienten dieser Altersgruppe genannt. Möglicherweise beobachtete man diese Symptome, sah jedoch keinen Zusammenhang zum Hauptleiden. Das Auftreten der Durchfälle könnte im Sinne einer parenteralen Dyspepsie gedeutet werden, als Hinweis auf die mögliche Eintrittspforte der Erreger oder einfach als wegleitende Symptomatik.

Im Gegensatz zur Gruppe der Säuglinge und älteren Patienten wurde bei den Neugeborenenmeningitiden Diarrhoe auch in anderen Arbeiten als Symptom der Meningitis dargestellt. Während bei 11% der Erlanger Fälle Durchfälle bereits vor Diagnosestellung der Meningitis bestanden, berichten Lewis et al.(79) dieses Symptom von 8% ihrer Neugeborenen, und von Loewenich et al.(83) beschreiben dieses Krankheitszeichen sogar bei 33% der Meningitispatienten im 1. Lebensmonat. In dieser Arbeit erklären die Autoren als das klinische Hauptmerkmal der Neugeborenenmeningitis das "septische Bild", das bei 100% ihrer Patienten vorgelegen habe. Mit 90% folgt als objektiv faßbares Symptom das Auftreten von Fieber(83). Bei den Erlanger Fällen lag dieses Krankheitszeichen mit 67% an 1. Stelle. In den anderen Übersichten (vgl. Tabelle N^o 18) zählt die Hyperthermie zu den 3 häufigsten Symptomen der Neugeborenenmeningitis.

Auffällige Veränderungen in der Atmung, die bei 50% des Erlanger Patientenguts registriert wurden, waren bei Streptokokken-erkrankungen von Patienten, jünger als 10 Tage, von gleicher Bedeutung. Dieses Krankheitszeichen weist auf die große Bedeutung hin, die einer Pneumonie als Ursprung der hämatogenen Erregeraussaat in die Meningen zukommt(4).

Dagegen fanden andere Autoren in ihren Studien Hautsymptome wie Blässe, Cyanosen, Exanthem etc. nicht in so großer Häufigkeit, wie diese Symptome unter den Erlanger Fällen beobachtet wurden. Vielmehr rangiert bei den in Tabelle N^o 18 aufgeführten Publikationen unter den wichtigsten Symptomen die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes der Neugeborenen, so Apathie und Appetit-

Tabelle N^o18: Symptome der Neugeborenenmeningitis

	Erlanger Fälle	Heckmatt (55)	von Loewenich Konrath (83)	Baker et al.(4)	Lewis et al.(79)	
Fieber	67	36	90	33	81	33
Hautsymptome	60	30	-	-	-	21 blaß- cyanotisch
Atmungssymptome	49	14	Apnoe: 33 andere Störg. 28	83	14	29 (8% Tachy- pnoe)
Weinen, Schreien	35					
Apathie	29	50	-	50 Koma: 58	91 24	8
Fontanelle gespannt, vorgewölbt	24	25	-	8	62	-
Überempfindlichk.	22	36 ("irritability")	-	-	-	-
Erbrechen	18	-	24	-	-	8
Krämpfe	18	58	48	50	-	37
Sepsis mit Thrombopenie	13	-	14	-	-	-
Diarrhoe	11	-	33	-	-	8
Meningismus	4	5	-	-	19	-
Pupillenlicht- reakt. verzögert	4					
ZNS-Symptome	-	-	71	-	-	-
Schock	-	-	-	58	14	33
Hyperbilirubinämie	-	-	47	17	-	-
septisches Bild	-	-	100	-	-	-

(Zahlenangaben in Prozent)

losigkeit bei 50%(55) bis 90%(4) der Patienten, Koma bei 58% der Streptokokkenmeningitiden unter 10 Tagen(4) oder Schockzeichen bei 33%(79) bis 50%(4) der Fälle.

Ebenfalls wesentlich häufiger als im Erlanger Patientenkollektiv, nämlich bei 37 bis 58% der Kinder, traten Krämpfe in den untersuchten Gruppen der anderen Autoren auf. Allerdings stell-

ten nach der Diagnosestellung auch bei den Erlanger Fällen Krampfanfälle eine sehr wichtige Komplikation dar: Bei den in die statistische Auswertung aufgenommenen Neugeborenenmeningitiden hatten insgesamt 22 der 38 Patienten gleich 58% vor und/oder nach der initialen Lp Konvulsionen.

Übereinstimmung besteht zwischen den Angaben der verschiedenen Autoren hinsichtlich der Seltenheit, mit der Meningismus bei den an Meningitis erkrankten Neugeborenen zu beobachten ist. Heckmatt(55) fand bei 5% der Patienten Nackensteifigkeit, 4% der Erlanger Fälle zeigten Meningismus. Einzig in der Arbeit von Baker et al.(4) wird eine Nackensteifigkeit bei 19% beschrieben, allerdings nur in der Gruppe der Streptokokkenmeningitiden mit spätem Erkrankungsbeginn, also nach dem 10. Lebenstag. Obwohl aufgrund der niedrigen Fallzahlen auch in dieser Arbeit die vorgefundenen Prozentzahlen nicht absolut gesetzt werden dürfen, wird doch die Veränderung der Meningitissymptomatik mit zunehmendem Alter des erkrankten Kindes deutlich:

In der Gruppe der Patienten unter 10 Tagen dominieren die unspezifischen Symptome und die Zeichen für einen lebensbedrohlichen Zustand: 92% Atemnot, 58% Koma, 58% Schock(siehe Tabelle N^o 18, 1. Spalte der Studie von Baker et al.). Die meisten älteren Neugeborenen und jungen Säuglinge dagegen weisen mit Apathie(92%), Fieber(81%) und vorgewölbter Fontanelle(62%) deutlichere Symptome der Entzündung der Meningen auf(siehe 2.Spalte von Baker et al., Tabelle N^o 18).

Komplikationen der Meningitis purulenta

Mindestens ebenso problematisch wie bei den Häufigkeiten der Symptome der Meningitis purulenta ist der Vergleich der in den verschiedenen Arbeiten festgestellten Defektraten. Die erhaltenen Zahlen sind wesentlich davon beeinflusst, mit welchen Methoden nach welchen Komplikationen gesucht wurde. Wurden auch Minimaldefekte, die klinisch nicht erkennbar waren, mit zu den Spätfolgen der Erkrankung gerechnet, oder wurden nur manifeste Schädigungen berücksichtigt? Weiterhin spielt der Zeitpunkt der Nachuntersuchung der Kinder eine wesentliche Rolle. So fanden Feigin et al.(30) bei Entlassung bei 42% ihrer 50 H.influenzae-Patienten bei der audiometrischen und neurologischen Untersuchung pathologische Ergebnisse, nach einem Jahr hatte sich der Anteil abnormer Befunde auf 5% erniedrigt. Eine ähnliche Verminderung der meningitisbedingten Störungen im Laufe der Zeit erbrachten auch die Nachuntersuchungen von Fröber und Müller, die katamnestisch 69% Heilung ermittelten, während bei der Abschlußuntersuchung in der Klinik am Ende des akuten Stadiums nur 54% der Kinder als geheilt gegolten hatten(42). Andererseits berichten Struwe et al., daß 78% der nachuntersuchten Kinder Anhaltspunkte für bleibende Schäden geboten hätten, während diese Rate bei Klinikentlassung nur 13% betragen habe(146). Die Defekte umfaßten neurologische Ausfälle von beeinträchtigter Bewegungskoordination bis hin zu Hirnnervenausfällen und Residualepilepsie, außerdem geistige Retardierung und psychische Störungen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie anhand der Fälle der Kinderklinik Erlangen wurden nur solche abnorme Befunde als meningitisbedingte Defekte ausgewertet, die bei Entlassung des Patienten nach Hause festzustellen waren; die meisten Angaben aus der Literatur dagegen stützen sich auf Ergebnisse aus Nachuntersuchungen.

Weitgehend unabhängig von solchen methodischen Faktoren sind die Letalitätsziffern. Die gefundenen Raten an verstorbenen Patienten belaufen sich bei H.influenzae auf 0%(30) bis 17%(Nauermann und Harnack(107), zitiert nach 40). Der Median der Zahlen

aus verschiedenen Arbeiten liegt zwischen 6 und 7% (40, 41, 42, 47, 68, 72, 91, 107, 134, 136, 139). Ungünstiger ist die Prognose bei Pneumokokkenmeningitis. Mit die höchste berichtete Letalität von 42% stammt wiederum aus der Sammelstatistik von Naumann und Harnack (107), die niedrigste Rate veröffentlichte Mathies (91) mit 10% (zitiert nach 40), in der Mitte liegen etwa die 18,5%, die Friederiszick (41) beobachtete (zitiert nach 40). Demgegenüber haben Meningokokkenpatienten deutlich die besten Überlebenschancen. Keine der 21 von Früber und Müller (42) ausgewerteten Meningokokkenmeningitiden endete mit dem Tode, in der Studie von Sillanpää et al. (134) dagegen betrug die Meningokokkenletalität 10%.

Die für die Erlanger H.influenzae- und Meningokokkenmeningitiden gefundenen Letalitäten von 7,7% und 2,4% stimmen mit den Angaben in der Literatur überein. Überraschend und erfreulich ist es, daß keiner der 21 Pneumokokkenfälle einen letalen Ausgang nahm, obwohl dieses Bakterium den gefürchtetsten Erreger der eitrigen Meningitis bei älteren Patienten darstellt.

Die häufigste Komplikation im Erlanger Patientengut bei der Entlassung nach Hause war ein Hydrocephalus internus. Insgesamt wiesen 28% der Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Patienten sowie der Fälle ohne Erregernachweis bei Patienten, älter als 2 Monate, eine Erweiterung des Ventrikelsystems auf. Eine ebenfalls in Erlangen durchgeführte Nachuntersuchung an Patienten mit Meningokokkensepsis und -meningitis, die an verschiedenen Krankenhäusern behandelt worden waren (92), ergab bei 21% einen pathologischen ECHO-Befund. Sillanpää et al. (134) fanden bei 3% der H.influenzae- und bei 4% der Pneumokokkenpatienten im Rahmen von katamnestischen Untersuchungen einen Hydrocephalus internus, Meningokokkenpatienten waren in dieser Hinsicht ohne pathologischen Befund. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der hier gemachten Beobachtung, daß Meningokokkenmeningitiden nur etwa halb so oft wie H.influenzae- und Pneumokokkenfälle mit Ventrikelerweiterungen einhergehen.

In der bereits erwähnten Nachuntersuchung früherer Meningokokkensepsis- und -meningitisfälle fand man bei 25% der Kinder pathologische Veränderungen im EEG (92). Löbbecke und Rüder (82) berichten sogar von 28 pathologischen Hirnstromkurven, die bei

der Nachuntersuchung von 60 ehemaligen Meningitispatienten entdeckt wurden. Kovacs und Hutchison(73) fanden ebenfalls bei 25% der Kinder EEG-Veränderungen. Die Rate von 18% pathologischen EEG-Befunden im vorliegenden Patientengut scheint deshalb nicht zu hoch zu liegen.

Während Löbbecke nur bei 2 der 28 Patienten mit pathologischem EEG epileptische Aktivitäten entdecken konnte(82) und von anderen Autoren Krampfleiden als Folge der Meningitis nur bei weniger als 10% der Kinder beschrieben werden(72, 134), sind Anfälle im akuten Stadium sehr häufig und stellen eine der Hauptkomplikationen dar. Sillanpää et al.(134) berichten, daß 69% aller Patienten, Neugeborenenfälle eingeschlossen, in der akuten Meningitisphase unter Konvulsionen gelitten hätten. 8 von 25 H.influenzae-Patienten einer Studie aus Portsmouth(157) krampften nach Aufnahme, vor Diagnosestellung und während des Klinikaufenthalts; insgesamt sogar 52% der Kinder. Dagegen hatten nur 29,8% der H.influenzae-Patienten bei Feigin(30) zu irgendeinem Zeitpunkt vor und/oder nach Klinikaufnahme Anfälle. Justitz(68) schließlich berichtet, daß bei insgesamt 18% der Meningokokken- und 19% der H.influenzae-Patienten, jedoch bei 44% der Pneumokokkenmeningitiden Anfälle beobachtet wurden.

Die für die Erlanger Patienten gefundenen Häufigkeiten liegen zwischen diesen in anderen Studien ermittelten Zahlen. Es krampften insgesamt 46% der H.influenzae-Patienten vor und/oder nach Aufnahme, 33% der Pneumokokkenpatienten und 29% der Kinder mit Meningokokkenmeningitis. Bei Justitz hatten Pneumokokkenmeningitiden, die die höchste Anfallsrate besaßen, die schlechteste Prognose(68); analog wies auch die Erlanger Erregergruppe mit den meisten Komplikationen, H.influenzae, die höchste Häufigkeit an Konvulsionen auf. Anfälle stellen somit ein frühes Symptom der Funktions- und Strukturschädigung dar.

Die sehr variablen Angaben zur Häufigkeit von Subduralergüssen veranschaulichen, wie sehr verschiedene Methoden und Intentionen, eine mögliche Komplikation aufzuspüren, zu abweichenden Resultaten führen. Smith et al.(137, zitiert nach 9) fanden bei 20 von 43 Patienten unter 2 Jahren Subduralergüsse, und Benson (9) berichtet, daß bei 109 von 328 Kindern zum Teil routinemäßig Subduralpunktionen durchgeführt wurden, die bei 67(20%) positiv ausgefallen seien. Pneumokokkenpatienten waren dabei

am häufigsten betroffen, Meningokokkenpatienten am seltensten, H.influenzae-Fälle lagen zwischen beiden Gruppen.

Mit der Methode der Transillumination entdeckten Feigin et al. (30) bei 32% ihrer 50 H.influenzae-Patienten Subduralergüsse, jedoch nur bei insgesamt 8% erschien eine Punktion indiziert. Barrett et al.(7) schließlich fanden bei 16% der H.influenzae- und 20% der Pneumokokkenfälle einen Subduralerguß, keinen dagegen bei Meningokokkenpatienten. Koskiniemi(72) beschreibt Subduralergüsse bei 14,5% der H.influenzae-Meningitiden. In den beiden letztgenannten Veröffentlichungen finden sich keine Angaben, mit welchen Methoden und welcher Intensität nach Subduralergüssen gesucht wurde.

Die geringe Rate von 5% Subduralergüssen bei den Patienten der Kinderklinik Erlangen ist deshalb nicht überraschend, weil nicht routinemäßig Fontanellenpunktionen durchgeführt und nach Ergüssen gesucht wurde. Der hohe Anteil an Meningokokkenfällen am Erlanger Patientengut erklärt weiterhin die geringe Bedeutung, die Subduralergüsse als Komplikation hier besaßen.

Daneben ist umgekehrt die Möglichkeit der Entstehung der Meningitis als Komplikation eines Subduralergusses in Erwägung zu ziehen: Der Erguß bedingt eine gesteigerte Durchblutung im Bereich der Hirnhäute und begünstigt dadurch im Falle einer septischen Erregeraussaat die Absiedlung von Bakterien und das Angehen der Infektion.

Ein ähnliches Problem wie bei den Subduralergüssen stellt sich auch hinsichtlich der Bewertung der Häufigkeit von neurologischen Komplikationen: Zu den Hauptdefekten im Gefolge einer Meningitis zählen Beeinträchtigungen des Hörvermögens; ein wesentlicher Teil der an anderen Kliniken erhobenen neurologischen Befunde geht auf diese Schädigung des Sensoriums zurück. Im Gegensatz zu solchen Arbeiten sind die 3 in Erlangen schon bei Entlassung vorgefundenen Fälle mit Hörverlust nicht das Ergebnis systematischer Untersuchungen.

Feigin et al.(30) fanden bei 42% ihrer 50 H.influenzae-Patienten audiometrische und/oder neurologische Anomalitäten bei Entlassung. Koskiniemi et al. berichten, daß bei einer audiometrischen Nachuntersuchung von H.influenzae-Patienten 2 Wochen nach Klinikentlassung 27,5% der Kinder einen sicheren Gehörverlust hatten, bei weiteren 10% war ein solcher Defekt nicht

auszuschließen. Zu einem späteren Zeitpunkt wiesen noch 22,1% der Patienten Defekte des Cochlearis-Systems auf, 10% waren taub oder hatten mäßig ausgeprägten Hörverlust(72). Eine andere katamnestische Untersuchung an 82 ehemaligen H.influenzae-Patienten ergab mit 18,3% eine ähnlich hohe Rate an Gehörfällen(81). Ganz in Übereinstimmung damit sind die Ergebnisse einer audiometrischen Nachuntersuchung von Overkamp an 80 ehemaligen Erlanger Meningitispatienten, von denen 17,5% klinisch relevante Hörstörungen aufwiesen(111).

Die Rate an neurologischen Defekten bei den Erlanger H.influenzae-Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung beläuft sich auf 25%, bedingt durch 2 Fälle mit Abducensparese und einen Patienten mit Symptomen einer Zerebralparese. Im Patientengut von Feigin et al.(30) hatten 8 von 50 H.influenzae-Patienten eine Hemi- oder Tetraplegie, davon jedoch 6 nur vorübergehend. 2 Patienten wiesen eine Ataxie auf, die bei einem persistierte, ein weiteres Kind war erblindet. Nachuntersuchungen an Meningitispatienten von Löbbecke und Rüder in Dresden(82) erbrachten bei 13 von 60 Patienten(22%) einen pathologischen Befund. An einzelnen Defekten wurden aufgedeckt: Zerebralparesen und Koordinationsstörungen 4, Hydrocephalus internus 3, Ertaubung, Schwerhörigkeit 2/3, Erblindung 1, Strabismus 3, Nystagmus 1. Mayer et al.(92) fanden bei katamnestischen Untersuchungen an Patienten mit Meningokokkensepsis und -Meningitis sogar in 41% Lähmungen und neurologische Ausfälle - allerdings handelte es sich nicht um Krankengut aus der Universitätskinderklinik.

In Erlangen war die Prognose wesentlich günstiger: In der Gruppe der Patienten, älter als 2 Monate, hatten 13% der überlebenden Kinder bei Entlassung neurologische Defekte. Zum Vollbild eines Defektzustandes nach Meningitis purulenta gehören über die Vielzahl der genannten Schädigungen hinaus noch geistig-seelische Beeinträchtigungen. Solche Störungen konnten nicht in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Mayer et al.(9) fanden bei 10% der Patienten nach Meningokokkenmeningitis und -sepsis einen Intelligenzdefekt, 26% der nachuntersuchten Kinder waren orethisch oder hyperkinetisch. Demgegenüber hatten 14% der H.influenzae-Patienten von Feigin et al.(30) einen IQ unter 80, und bei der Hälfte der Kinder lag eine Retar-

dierung vor. Sillanpää et al.(134) schließlich fanden bei ihren Nachuntersuchungen, daß 93% der Meningokokkenmeningitispatienten in ihrem geistigen Zustand der Norm entsprachen ($IQ > 85$), wohingegen bei Pneumokokken- und H.influenzae-Überlebenden der Anteil geistig unbeeinträchtigter mit 83% bzw. 82% deutlich niedriger lag. Hinsichtlich eines psychologischen Status waren 78% der Meningokokken-, 75% der H.influenzae- und 70% der Pneumokokkenpatienten normal, die übrigen wiesen mehr oder minder schwere psychopathologische Züge auf.

Die hier sichtbaren Erregerunterschiede bezüglich der Prognose des Leidens, nämlich die relativ gute Prognose bei Meningokokkenmeningitiden gegenüber einem schlechteren Erkrankungsausgang bei Pneumokokken- und H.influenzae-Fällen, treten auch bei anderen meningitisbedingten Defekten zutage. In den meisten Publikationen besitzen Pneumokokkenmeningitiden deutlich schlechtere Aussichten auf Restitutio ad integrum als H.influenzae-Fälle. Im Erlanger Patientengut dagegen wiesen H.influenzae-Erkrankungen die etwas höhere Komplikationsrate auf. Bei 69% der Influenzameningitiden und 62% der Pneumokokkenfälle fanden sich Hinweise auf einen beeinträchtigten Heilungsverlauf, während nur bei 39% der Meningokokkenpatienten Komplikationen auftraten. Fröber et al.(42) fanden bei ihren Meningitisfällen Defektraten von 42% bei Pneumokokken gegenüber 5% bei H.influenzae und 10% bei Neisseria meningitidis. Die Studie von Barrett und Mitarbeitern weist schwere neurologische Defekte bei 20% der Pneumokokkenmeningitiden aus, während nur 9% bei H.influenzae und keiner der Meningokokkenpatienten vergleichbare Schädigungen erlitt(7). Dazu entsprechend verhalten sich die Heilungsraten, die Justitz(68) bei den Baseler Patienten vorfand; nämlich Restitutio ad integrum bei 88% der Meningokokken- und 81% der H.influenzae-, jedoch nur bei 64% der Pneumokokkenmeningitiden. Im Gegensatz zu den obengenannten Studien ermittelte Friederiszick(40) nur geringfügige Unterschiede zwischen H.influenzae- und Pneumokokkenenerkrankungen bezüglich des Auftretens von organischen Spätschäden. Mit 23% bzw. 24% solcher Defekte lagen die beiden Erregergruppen dicht beisammen und weit über der betreffenden Rate bei Meningokokkenmeningitiden, die sich auf 9% belief.

Tabelle N^o 19 bietet einen zusammenfassenden Überblick über den

Erkrankungsausgang der Meningitis purulenta in verschiedenen Studien.

	Altersstruktur und Umfang des Kollektivs	Heilung	Defekte	Letalität
Fröber et al.(42) 1962-1972	n = 121 ≤ 4W: 14	69,5	13	15,5
Barrett et al.(7) 1959-1963	n = 190 Pat. > 2M	64	13 (14% Subduralerg.)	9
Justitz(68) 1955-1966	n = 240 ≤ 4W: 8	77,5	4,5 (fraglich:8%)	8
Rogner(120) 1956-1969	n = 69 ≤ 4W: 9	67	14	19
v.Löbbecke et al. 1960-1974 (82)	n = 76 ≤ 4W: 9	69,1 (incl. subklin. Minimaldefekte: = 39,7)	19,1	10,5
Erlanger Fälle 1967 - 1976	n = 157 ≤ 4W: 36	68,8	14,6 ^x)	16,6

Tabelle N^o 19:

Anmerkungen: Die Zahlenangaben sind in Prozent

" 4W" bzw. " 2M" bezeichnet das Mindestalter der Patienten in Wochen bzw. Monaten

x) Die Defektrate der Erlanger Fälle umfaßt ausschließlich neurologische Defekte bei Entlassung(ohne EEG- und ECHO-Befund, Krämpfe nach Aufnahme, Subduralergüsse)

Wesentlich schlechter als bei den Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Meningitiden ist die Prognose der Meningitis im Neugeborenenalter. Dabei schwanken die Angaben zwischen einer Letalität von 60%, die Overall 1970 bei 25 Neugeborenenfäl-

len antraf(110), und nur 6%, wie sie Lee et al.(76) durch intraventriculäre Antibiotikainstillation über ein Salmon-Rickham Reservoir bei 13 von 16 Neugeborenen erzielen konnten. Der mediane Wert der Todesrate, der aus dem Vergleich von 9 Studien über Neugeborenenmeningitiden ermittelt wurde(55, 58, 76, 79, 84, 100, 110, 134, 146), liegt bei 43,5%.

Die in der Literatur berichtete Rate an Defektheilungen erstreckt sich zwischen 20% bei Struwe et al.(146) und 61% bei Lewis und Mitarbeitern(79). Die Entscheidung über das Vorliegen meningitisbedingter Defekte beruht dabei weitgehend darauf, ob neurologische Symptome nach Abheilen der Entzündung festzustellen sind. Die hier gefundenen Raten an unvollständigen Heilungen sind deshalb nur schwer mit der Häufigkeit von Defekten bei Nachuntersuchungen von älteren Meningitispatienten vergleichbar, da bei jenen geistige Defektheilungen ermittelt werden können.

Von den 26 Erlanger Patienten, die die Neugeborenenmeningitis überlebten, wiesen 9 Kinder(35%) neurologische Defekte auf. Haslam et al.(53) entdeckten bei der Nachuntersuchung von 15 Patienten mit Streptokokkenmeningitis in 5 Fällen Halbseitensymptome(33%). Dieses Resultat stimmt gut überein mit der im Erlanger Kollektiv gefundenen Rate von 28% Zerebralpareesen unter den Überlebenden.

In der Regel sind bei den Angaben über Defektraten in der Literatur Hydrocephalus oder Implantation eines ventriculoatrialen Shunts nicht als mangelhafter Heilungserfolg mitaufgeführt. Lee et al.(76) fanden bei 16 Neugeborenen mit Meningitis in 10 Fällen(62%) ein erweitertes Ventrikelsystem, bei 6 von 15 Überlebenden(40%) mußte eine Spitz-Holter Drainage implantiert werden. Andere Autoren beschreiben die Durchführung liquorableitender Operationen in 22%(29) bzw. in 38%(79) der Fälle. Mit 34% Ventilimplantationen unterscheiden sich die Erlanger Erkrankungen an Neugeborenenmeningitis nicht von den von anderen beobachteten Komplikationsraten; auch die bei 54% der Patienten gefundenen Ventrikelerweiterungen stehen im Einklang mit den Angaben von Lee und Mitarbeitern.

Zumindest die Implantation eines ventriculoatrialen Shunts sollte unter den wesentlichen Komplikationen der Meningitis purulenta berücksichtigt werden, zeigt doch die Häufigkeit von Ven-

tilrevisionen, die in Erlangen erforderlich waren, unter welcher Bedrohung die Gesundheit und das Leben des Kindes im Falle einer Ventilinsuffizienz stehen. Angesichts zum Teil berichteter guter Verbesserungen der Frühprognose der eitrigen Meningitis dürfen Spättodesfälle, beispielsweise aufgrund eines Blockes in der Liquordrainage, nicht übersehen werden.

Prognostische Faktoren, antibiotische Anbehandlung, Liquorwerte

In verschiedenen Arbeiten konnte eine Vielzahl von klinischen Daten und Laborwerten ausfindig gemacht werden, denen prognostische Bedeutung für den Meningitisausgang zukommt.

Eine Größe, deren Einfluß auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte, ist das Alter des Patienten. Je jünger das Kind zum Zeitpunkt der Erkrankung, desto schlechter sind die Aussichten auf Heilung, desto eher muß mit Komplikationen und letalem Ausgang gerechnet werden(40, 72, 92). Darüberhinaus traten Krampfanfälle signifikant häufiger bei Kindern unter einem Jahr als bei Meningitisfällen in der älteren Patientengruppe auf.

Eine Ursache für diese Bedeutung des Erkrankungsalters mag in der geringen Spezifität der Symptome bei Säuglingen liegen, was zu Verzögerungen in der Diagnosestellung und der Einleitung einer adäquaten Therapie führt. So konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Meningitisdiagnose einerseits und der Häufigkeit von Komplikationen andererseits aufgezeigt werden. Verschiedene Autoren kommen zum gleichen Ergebnis(2, 134), andere Autoren wie Quaae und Kristensen(115) sowie Hodges und Perkins(61) fanden keine höhere Letalität bei verspätet diagnostizierten Meningitiden.

Demgegenüber berichten Koskiniemi et al.(72) von einer höheren Defektrate bei fulminanten Symptomen, und Davis et al.(27) hatten bei solchen H.influenzae-Patienten die meisten tödlichen Verläufe, bei denen die Symptome vor Diagnosestellung weniger als 24 h bestanden, und bei denen zuvor keine Antibiotika verabreicht worden waren. Diese Autoren(27) vertreten deshalb die Ansicht, daß eine hyperakute, prognostisch ungünstige Form der Meningitis von einem mildereren langsameren Verlauf abzugrenzen ist.

Auf keinen Fall darf die Annahme eines perakuten Meningitistypus dazu verleiten, hier einen schicksalhaften, der Therapie nicht zugänglichen Erkrankungsverlauf zu sehen. Stattdessen ist eine besonders intensive Überwachung und Behandlung bei solchen

Patienten zu fordern.

Es konnte gezeigt werden, daß Patienten mit verspäteter Diagnosestellung signifikant häufiger zuhause antibiotisch anbehandelt werden. Diese Beobachtung machten unter anderem auch Dalton und Allison(25). Trotzdem berichten verschiedene Studien, daß Kinder, die prädiagnostisch Antibiotika erhalten hatten, eine geringere Letalität aufweisen(19, 27,-zitiert nach 25) und auch, daß schwere Folgezustände wie Krampfleiden und Taubheit in dieser Gruppe seltener zu beobachten sind(72).

Von verschiedenen klinischen Zeichen in Zusammenhang mit der Meningitis wurde festgestellt, daß sie gewisse Vorhersagen über den Erkrankungsausgang gestatten. So fanden zahlreiche Verfasser, daß komatöser Zustand der Patienten ein Signum mali ominis darstellt(68, 72, 81, 115, 118), andere wiederum konnten diese Beziehung nicht bestätigen(3, 82, 150), und auch im vorliegenden Patientengut sind Kinder, die bis zur Aufnahme soporös oder bewußtlos waren, nur wenig häufiger von Komplikationen betroffen als Patienten mit nicht so schwerer Bewußtseinstörung. Allerdings wurden solche schweren cerebralen Funktionsstörungen im Verlauf des Klinikaufenthalts nicht untersucht.

Als weitere prognostisch ungünstige Zeichen werden das Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie bei Meningokokkenmeningitis (161) und das Fehlen von Nackensteifigkeit(61) beschrieben. Quaae und Kristensen(115) sowie Justitz(68) stellten fest, daß Krämpfe mit höherer Letalität bzw. Defektheilungsrate einhergehen; andere Autoren dagegen konnten diesen Zusammenhang nicht sichern(81, 82). Auch im vorliegenden Krankengut der Kinderklinik Erlangen hatten jedoch Patienten mit Anfällen während des akuten Meningitisstadiums signifikant häufiger weitere Komplikationen als Kinder, bei denen keine Krämpfe beobachtet worden waren.

Als weiteres neurologisches Zeichen mit prognostischer Bedeutung beschreiben Feigin et al.(30) das Auftreten von fokalen Befunden. Patienten mit solchen Symptomen am Höhepunkt der Erkrankung wiesen bei Nachuntersuchungen bis 6 Monate nach Entlassung signifikant gehäuft neurologische Störungen auf, ihre geistigen Fähigkeiten lagen signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Herdzeichen.

Schließlich kommt auch der Entstehung von Subduralergüssen im

Gefolge der Meningitis purulenta Bedeutung als möglicher Indikator von Defektheilungen zu. Koskiniemi et al.(72) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Subduralergüssen und einem schlechten Erkrankungsausgang, worunter Tod, Taubheit und Anfallsleiden zusammengefaßt waren. Auch Lindberg(81) verzeichnete eine signifikante Häufung von Subduralergüssen im Meningitisverlauf bei solchen Patienten, die bei der Nachuntersuchung an einem Defektsyndrom litten. Bereits 1960 hatten Benson et al.(9) hervorgehoben, daß, wenn auch nicht statistisch signifikant zu sichern, die Heilungsaussichten bei Patienten mit schneller behebbarem Subduralerguß und kleinerem Ergußvolumen besser sind als bei länger bestehendem und größerem Serom.

Von den Liquorparametern, die prognostische Aussagen zulassen, gehören die Zellzahlen und die Eiweißkonzentration zur Standarddiagnostik im Verlauf einer Meningitis. So berichten verschiedene Autoren, daß eine relativ niedrige Leukozytenzahl bei der initialen Lp in Fällen mit letalem Ausgang gehäuft bestimmt wurde(115, 150). Auch in den hier untersuchten Fällen lag die Komplikationsrate bei niedriger initialer Zellzahl, hier bis 4000 Zellen/mm³, höher, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant. Allerdings sind letale Verläufe bei den hier betrachteten Gruppen erfreulicherweise selten; die niedrigere Leukozytenkonzentration bei Fällen mit vermehrten Komplikationen kann auch Resultat einer antibiotischen Anbehandlung sein, muß also nicht Ausdruck einer "areaktiven Invasion" der Hirnhäute durch die Bakterien sein.

Andererseits fand auch Justitz(68) in diesem Zusammenhang einen schlechteren Heilungserfolg; Sie stellte fest, daß nur bei 22% der geheilten Kinder, dagegen aber bei 44% der Patienten mit sicherem Defekt die Pleozytose im Liquor nach Therapiebeginn weiter zunahm. Wie die Abbildungen auf S. 127 ff zeigen, tritt ein solcher Anstieg praktisch regelmäßig bei Kindern mit niedrigerer initialer Zellzahl auf.

Im vorliegenden Patientengut war der Zusammenhang zwischen Zellzahlanstieg nach Therapiebeginn und Komplikationen statistisch nicht signifikant. Es bestand jedoch eine signifikante Häufung solcher Dachkurven bei Patienten mit Krämpfen.

Justitz(68) fand weiter, daß wiederanstiege der Leukozytenkonzentrationen nach einem vorhergegangenen Rückgang nur bei 4%

der geheilten Kinder ermittelt wurden, wohingegen 50% der Patienten mit Defekt solche Zellzahlrezidive aufwiesen. Es konnte an den Erlanger Fällen nicht nur diese Feststellung bestätigt werden, der Unterschied hinsichtlich Komplikationen zwischen Patienten mit und ohne Wiederanstieg der Leukozytenzahlen ist signifikant ($P < 2\%$).

Schließlich war eine weitere Leukozytenkonzentration prognostisch aussagekräftig, die maximale Zellzahl im Liquor nach dem 20. Tag ab dem höchsten Pleozytose-Wert. Patienten mit über 50 Leukozyten pro mm^3 nach diesem Zeitpunkt hatten ebenfalls signifikant häufiger Komplikationen.

Während bei der initialen Leukozytenkonzentration gerade die niedrigen Zellzahlen mit einer schlechten Prognose einhergehen, berichten verschiedene Autoren, daß Fälle mit hoher Eiweißkonzentration im Liquor bei der 1. Lp ebenfalls ein Signum mali ominis bedeuten (3, 61, 79). Justitz beschreibt (68), daß in ihrem Patientengut ein fehlender Rückgang der Eiweißkonzentration bei Abfall der Zellzahlen im Liquor nur in 13% der geheilten Fälle auftrat, dagegen bei 69% der mit Defektheilung entlassenen Patienten und sogar bei 83% der verstorbenen Kinder. Bei den Erlanger Patienten bestand kein Zusammenhang zwischen hoher Eiweißkonzentration bei der 1. Lp und dem Erkrankungsausgang, dagegen lag der Proteinspiegel, zum Teil geschätzt, am 4. Tag ab Diagnosestellung in Fällen mit Komplikationen signifikant höher. Weiterhin wiesen Säuglinge eine signifikant höhere Eiweißkonzentration am 4. Tag im Liquor auf, was wiederum im Einklang steht mit der Beobachtung, daß die Komplikationsrate bei Kindern im 1. Lebensjahr signifikant höher liegt als bei älteren Patienten.

Nach Untersuchungen von Tugwell et al. (150) an Pneumokokkenmeningitiden korrelieren Antigen-Titer über 1:100 signifikant mit initialen Leukozytenzahlen im Liquor unter 1000 Zellen/ mm^3 und mit Proteinkonzentrationen über 300mg%. Außerdem besteht ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen hohem Antigen-Titer und letalem Ausgang der Erkrankung.

Über die genannten prognostischen Parameter und Werte hinaus geben eine Vielzahl von Autoren weitere laborchemische und bakteriologische Untersuchungen mit möglicher Aussagekraft über den Krankheitsverlauf an. Im Liquor sind ein hoher Lactat-Spie-

gel und eine hohe Konzentration an Fibrinabbauprodukten(3) Hinweise auf einen ungünstigen Erkrankungs Ausgang, ebenso ein stark erniedrigter pH-Wert(139) und eine erhöhte Aktivität der Lactatdehydrogenase. Hohe Bakterienkonzentrationen von über 10^7 koloniebildenden Bakterieneinheiten pro ml Liquor vor Therapiebeginn ziehen gehäuft einen schweren Krankheitsverlauf mit Krämpfen und Subduralerguß nach sich(32), und auch der Antigennachweis im Blut und Urin gelingt häufiger und länger bei Patienten mit prolongiertem Fieber und mit Defekten(30). Weiterhin muß eine persistierende Leukozytose im peripheren Blut als fatales prognostisches Zeichen betrachtet werden(87), doch auch eine längere Nachweisbarkeit des C-reaktiven Proteins im Serum zeigt an, daß die Infektion noch nicht unter Kontrolle ist(124). Schließlich fanden Weippl und Mitarbeiter Hinweise dafür, daß bei Patienten mit selektivem Antikörpermangelsyndrom und/oder fehlender Bakterizidie gehäuft Defektheilungen vorkommen(164).

Eine Untersuchung an der Ohio State University erbrachte, daß Meningitiden mit kulturellem und bakterioskopischem Nachweis der Erreger im Liquor eine höhere Letalität besitzen als Fälle ohne Erregernachweis(61). Das gleiche gilt für den Bakterien nachweis im Blut, wie auch Quaade und Kristensen(115) an ihrem Patientenkollektiv feststellten.

Speziell Neugeborenenmeningitiden sind betroffen von der prognostischen Bedeutung, die dem Vorliegen eines K1-Antigens bei Colifällen zukommt. McCracken et al.(99) fanden, daß der klinische Ausgang der Erkrankung in direkter Korrelation steht zur Menge an K1-Antigen und der Dauer der Nachweisbarkeit dieser Substanz. Ohnehin liegt die Letalität bei den gramnegativen Erregern der Neugeborenenmeningitiden deutlich über jener bei grampositiven Fällen. So fanden McCracken und Shinefield(100) bei insgesamt 71 Neugeborenen mit Sepsis und/oder Meningitis 1966 bei den gramnegativen Erregern eine Letalität von 57%, während nur 30% der Fälle mit grampositiven Bakterien zum Tode der Patienten führten. Dieser Unterschied ist auch am Erlanger Patientengut sichtbar, denn von den Meningitiden mit Streptokokken der Gruppe B endete nur eine letal, wohingegen die Letalität bei den anderen Neugeborenenmeningitiden 47% betrug.

Weiterhin ist bei Neugeborenenmeningitiden von prognostischer

Bedeutung, ob das Kranke als Reifgeborenes oder als Frühgeborenes zur Welt kam. Die Meningitisletalität bei Patienten mit Geburtsgewicht unter 2500 g liegt signifikant über der von ausgetragenen Kindern(55, 100, 110). In Übereinstimmung damit beträgt in der 45 Fälle umfassenden Gruppe der Neugeborenenmeningitiden in Erlangen bei den Frühgeborenen die Letalität 52%, während Meningitispatienten, die über 2500g bei Geburt wogen, nur eine Todesrate von 32% hatten.

An Klinischen Zeichen, die bei Neugeborenenmeningitiden mit einer signifikant höheren Letalität einhergingen, beschreibt Overall(110) das Vorliegen eines komatösen Zustandes, einen abnormen Moro-Reflex sowie einen Opisthotonus.

Meningitisfälle, die vor Diagnosestellung zuhause mit Antibiotika behandelt wurden, schienen, Angaben in der Literatur zufolge, insgesamt eine günstigere Prognose zu besitzen, zumindest hinsichtlich der Überlebenschancen der Patienten. Dies dürfte wohl weniger auf den therapeutischen Effekt einer im allgemeinen zu niedrigen Antibiotikadosierung zurückzuführen sein, als vielmehr auf einen von vornherein benigneren Verlauf einer Meningitis, die zunächst als unklarer fieberhafter Infekt beginnt(27). Trotzdem können auch ungenügende Antibiotikagaben vor der 1. Lp Veränderungen des bakteriologischen Befundes und der Liquorwerte bewirken, die möglicherweise die Diagnose "Meningitis purulenta" erschweren und zur gefährlichen Verwechslung mit einer Virusmeningitis Anlaß geben.

Etwa 40 bis 50% der bakteriellen Meningitiden sind vor der Diagnosestellung mit Antibiotika anbehandelt(25, 134, 145, 157, 158). Bei den Erlanger Patienten, vorwiegend älter als 2 Monate, betrug die Häufigkeit prädiagnostischer Antibiotikagaben 37%. Die in der Literatur berichtete Beobachtung, daß vor allem Pneumokokken- und H.influenzae-Meningitiden wegen ihres oft versteckten Beginnes, weniger häufig dagegen Meningokokkenmeningitiden, anbehandelt sind, konnte hier nicht gemacht werden(42, 115). Patienten ohne Erregernachweis besaßen eine signifikant höhere Anbehandlungsrate, nämlich 51%, als Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Meningitiden mit 30%. Auch bei Quaae und Kristensen(115) hatten 51% der Fälle ohne Erregernachweis Antibiotika vor der 1.Lp erhalten, während Pneumokokken und H.influenzae zu 42 bzw. 44% und Meningokokken nur zu 29%

anbehandelt waren.

Die Verringerung der Aussichten auf einen bakteriologischen Erregernachweis durch prädiagnostische Antibiotikagaben verdeutlichen die Befunde von Hodges und Perkins(61), wonach positive Gramfärbungen im Liquor infolge Anbehandlung von 73% auf 57% sanken, positive Liquorkulturen von 63% auf 41% und positive Blutkulturen von 38% auf 20%. Dalton und Allison(25) fanden in ihrem Patientenkollektiv eine Abnahme positiver Liquorkulturen durch Anbehandlung von 30% und darüberhinaus 20% weniger positive Gramfärbungen im Liquor. Während dabei die Diagnose von H.influenzae kaum beeinträchtigt war, gelang der Nachweis von Pneumokokken und Meningokokken signifikant seltener.

Dieses Ergebnis überrascht nicht, betrachtet man die minimalen Hemmkonzentrationen, die bei Verwendung von Penicillin G bei H.influenzae etwa um das 20 bis 30fache über den entsprechenden Werten bei Pneumokokken und Meningokokken liegen(78).

An Veränderungen im Liquorstatus gegenüber nicht anbehandelten Meningitiden stellten Dalton und Allison(25) bei H.influenzae eine signifikante Erniedrigung der Pleozytose fest; der Liquorproteinspiegel dagegen war nicht signifikant von der prädiagnostischen Antibiotikagabe modifiziert. Im Gegensatz dazu fanden Davis et al.(27) als Folge der Anbehandlung bei H.influenzae-Meningitiden einen signifikant erniedrigten Eiweißspiegel, die erhöhten Zellzahlen waren jedoch nicht signifikant beeinflusst. Die Erlanger Ergebnisse wiederum stimmen überein mit denen von Dalton et al.(25): Einer sehr signifikanten Erniedrigung der initialen und maximalen Leukozytenkonzentrationen steht ein nicht veränderter Liquorproteinspiegel bei Fällen mit Anbehandlung gegenüber.

Auf die Gefahr einer Verknennung einer anbehandelten bakteriellen Meningitis als Virusmeningitis weisen Converse et al.(24) hin, 2 von 14 anbehandelten Patienten mit positiver Liquorkultur hatten initiale Liquorzellzahlen und Anteile an segmentkernigen Granulozyten bei den Leukozyten im Liquor, wie sie in einer Vergleichsgruppe von Virusmeningitiden festgestellt worden waren.

Im allgemeinen zählen die Bestimmung der Leukozytenkonzentration und des Proteingehaltes im Liquor zu den wichtigsten Un-

tersuchungen sowohl für die Diagnose der Meningitis purulenta als auch für die Überwachung des Heilungsverlaufes. Gerade wegen der Einfachheit der Bestimmung des Liquorstatus und dem nur geringen Risiko für den Patienten bei der Lp sollte die Aussagekraft dieser so leicht verfügbaren Werte vollständig ausgeschöpft werden.

Bei der initialen Lp bei nicht anbehandelten Patienten fanden Dalton und Allison(25) die höchste durchschnittliche Leukozytenkonzentration bei Meningokokken mit 9120 Zellen/mm³, gefolgt von H.influenzae mit 5170 Zellen/mm³ und von Pneumokokken mit 2790 Zellen/mm³. Bei den anhand der Erlanger Fälle ermittelten Zellzahlmedianen, für die die Leukozytenzahlen bei anbehandelten und nicht anbehandelten Patienten nicht getrennt wurden, weisen ebenfalls Pneumokokkenfälle mit einer mittleren Konzentration von 1350 Zellen/mm³ die niedrigste Pleozytose bei der 1. Lp auf. Das Ergebnis, daß die Meningokokkenmeningitiden die stärkste leukozytäre Reaktion im Liquor hervorrufen(Median: 9600 Zellen/mm³), resultiert erst aus der Gegenüberstellung der maximalen Zellzahlen im Liquor; bei der initialen Leukozytenkonzentration erreichten die H.influenzae-Fälle eine höhere Pleozytose(Median: 7050 Zellen/mm³) als die Meningokokken (Median: 5750 Zellen/mm³). Die Unterschiede der Zellzahlen bei der initialen Lp wie auch beim Zellzahlmaximum zwischen Meningokokken, Pneumokokken und H.influenzae waren bei den Erlanger Fällen signifikant. Dalton und Allison(25) fanden nur zwischen den Pneumokokken und H.influenzae-Fällen bei der initialen Lp statistisch gesicherte Unterschiede.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Autoren differierten bei der initialen Lp die Proteinspiegel bei Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Meningitiden im Erlanger Patientenkollektiv nur geringfügig. Dalton et al. berichten von signifikant höheren Eiweißkonzentrationen bei Pneumokokkenfällen (Mittelwert: 376mg%) gegenüber H.influenzae-Meningitiden(Mittelwert: 160 mg%). Der für die Erlanger Patienten bestimmte Eiweißschätzwert am 4.Tag wiederum zeigte den höchsten Spiegel bei H.influenzae und die niedrigste Konzentration bei Meningokokken; zwischen allen 3 Erregergruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied.

Bei der letzten durchgeführten Lp fanden Chartrand und Cho(21)

bei 62% der H.influenzae-Patienten, jedoch nur bei 22% der Pneumokokkenmeningitiden, Leukozytenkonzentrationen von über 60 Zellen/mm³. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den bei Erlanger Patienten bestimmten Werten, die beispielsweise bei der maximalen Leukozytenkonzentration ab dem 31. Tag bei H.influenzae einen Median von 47 Zellen/mm³ hatten, wohingegen bei Pneumokokken der entsprechende Parameter nur 14 Zellen/mm³ betrug, bei Meningokokken sogar nur 10 Zellen pro mm³. Entsprechend der Häufigkeit von länger bestehenden anormalen Liquorbefunden war auch die Verteilung von Wiederanstiegen der Zellzahlen im Liquor: 62% der H.influenzae-Fälle, 48% der Pneumokokkenmeningitiden, aber nur 26% der Meningokokkenpatienten hatten Leukozytenrezidive über 50 Zellen/mm³. Sowohl Wiederanstiege der Zellzahlen als auch persistierende Pleozytose korrelierten signifikant mit dem Auftreten von Frühkomplikationen. Chartrand et al.(21) konnten dagegen nur feststellen, daß bei fortbestehender Pleozytose eine längere Fieberdauer der Patienten anzutreffen war. Jacob und Kaplan(65) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen inadäquatem Liquorstatus bei Therapieende (Leukozytenkonzentration $< 50/\text{mm}^3$ und/oder Glucosekonzentration $< 45\text{mg\%}$) und hohen Leukozytenkonzentrationen sowie niedrigen Glucosespiegeln im Liquor bei der initialen Lp.

.

Antibiotikatherapie der Meningitis purulenta

Über die Antibiotikatherapie bei Pneumokokken- und Meningokokkenmeningitiden herrscht allgemein weitgehend Übereinstimmung: Penicillin ist das Mittel der Wahl(161). Weiss et al.(165) konnten für Pneumokokkenmeningitiden zeigen, daß eine Kombinationstherapie keine Vorteile gegenüber der alleinigen Behandlung mit Benzylpenicillin bringt.

Im Gegensatz dazu ist die optimale Behandlung von H.influenzae-Fällen, ob mit Ampicillin oder Chloramphenicol in Monotherapie oder mit einer Kombinationstherapie mit diesen Antibiotika, unstritten. Während Ende der sechziger und Anfang der siebziger Jahre breite Befürwortung der Monotherapie mit Ampicillin in der Literatur vorlag(17, 35, 98, 127, 161, 168 - z.T. zitiert nach 51), tendieren Autoren in der letzten Zeit wieder zur alleinigen Anwendung von Chloramphenicol oder warnen zumindest vor einem allzu stereotypen Gebrauch von Ampicillin(66, 105, 157). Grund hierfür ist die zunehmende Rate an Resistenzen gegenüber Ampicillin bei H.influenzae-Stämmen, zur Zeit 10% in den USA(86). Derart hohe Resistenzquoten sind jedoch nach Knothe und Yourassovsky derzeit in Mitteleuropa noch nicht zu erwarten (zitiert nach 86).

Andererseits werden auch zum Teil Resistenzen und unbefriedigende Therapieergebnisse mit Chloramphenicol berichtet. Wehrle, Mathies et al.(161) fanden unter 107 H.influenzae-Patienten, die mit Chloramphenicol allein oder in Kombination mit Penicillin G behandelt wurden, 6 Fälle mit persistierendem oder erneut auftretendem Erreger nach 24h der Therapie(88, 89, 161); von 66 Patienten, die ausschließlich Penicillin in Form von Ampicillin erhalten hatten, hatte keiner "persistence" oder "recurrence" von H.influenzae Typ B im Liquor nach 24h Therapie(161).

Manten et al.(85) beschreiben die Isolation eines gegen Tetrazyklin und Chloramphenicol resistenten, jedoch gegenüber Ampicillin empfindlichen H.influenzae-Stammes in den Niederlanden. Als Konsequenz aus den Gefahren, die in einer Monotherapie mit Ampicillin einerseits und Chloramphenicol andererseits begründet sind, empfehlen viele Autoren folgerichtig die Kombination

dieser beiden Antibiotika, da das Vorliegen einer doppelten Resistenz, sowohl gegenüber Ampicillin als auch Chloramphenicol, äußerst unwahrscheinlich ist(23, 87, 149). Allerdings warnte Jawetz(67) bereits 1952 vor einer gleichzeitigen Applikation von Antibiotika mit bakterizidem Effekt einerseits und bakteriostatischem andererseits, wie dies bei dem Penicillinderivat und dem Chloramphenicol der Fall ist. Häufig werden Befürchtungen in dieser Hinsicht mit dem Hinweis auf 2 Studien von Barrett et al.(6,7), 1966 und 1972, zerstreut, denn beide Arbeiten ergaben keine Unterschiede im Erkrankungsausgang, wenn mit Ampicillin in Monotherapie oder Chloramphenicol, meist in Kombinationstherapie, behandelt wurde.

Eine kritische Betrachtung der gefundenen Ergebnisse ist jedoch angezeigt: In der älteren Veröffentlichung wurden als Kontrollgruppe zu den 28 mit Ampicillin behandelten Kindern solche Patienten zusammengefaßt, die Penicillin, Chloramphenicol und Sulfadiazin bis zum Nachweis des ätiologischen Agens erhalten hatten. Daß anschließend nur noch das angemessene Antibiotikum weitergeführt wurde, bleibt in der Untersuchung unberücksichtigt(7). Bei der 1972 veröffentlichten Studie von Barret et al. muß entgegengehalten werden, daß von den nach konventioneller Therapie behandelten Patienten die einen Chloramphenicol allein, die anderen Chloramphenicol in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht bekamen(6). Ein möglicher Antagonismus der bakteriziden und bakteriostatischen Medikamente konnte somit nur bei einem Teil der Fälle eine Rolle spielen. Überdies hatte die Chloramphenicol-Gruppe mit einer Komplikationsrate von 40,5% eine schlechtere Heilung als die Patienten mit Ampicillin-Monotherapie, die eine Komplikationshäufigkeit von 31,5% aufwiesen. Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant.

Demgegenüber stehen eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen eine schlechtere Heilung bei Kombinationstherapie von Penicillinen und Chloramphenicol beschrieben wird. Wallace et al.(155) demonstrierten bei experimentellen Pneumokokkenmeningitiden bei Hunden einen bakteriellen Antagonismus von Penicillin und Chloramphenicol. Wehrle et al.(159) fanden bei Kombinationstherapie mit Ampicillin, Chloramphenicol und Gentamycin höhere Letalität und mehr neurologische Defekte als bei alleiniger Verab-

reichung von Ampicillin. Auch Mathies et al.(88) warnen in ihrem Artikel mit dem Titel "Antibiotischer Antagonismus bei Meningitis purulenta" vor der Kombination bakterizider und bakteriostatischer Antibiotika. Die deutlichsten Ergebnisse erbrachten jedoch die Nachuntersuchungen von Lindberg et al.(81) an H.influenzae-Patienten. Während nur 12,5% der mit Ampicillin behandelten Patienten und 18,2% der Kinder mit Chloramphenicol-Therapie Defekte aufwiesen, lag die Rate postmeningitischer Beeinträchtigungen in der Gruppe mit Kombinationstherapie mit 72,7% signifikant höher.

Die an den Erlanger Patienten gemachten Beobachtungen einer signifikant erhöhten Komplikationsrate bei mit Chloramphenicol in Kombinationstherapie behandelten Pneumokokken- und H.influenzae-Meningitiden und die Ergebnisse der genannten Autoren stehen miteinander im Einklang. Daß die Chloramphenicol-Kombinationstherapie bei Meningokokkenmeningitiden nicht auffallend schlechtere Heilungsergebnisse zeigt, liegt wohl an der hohen Empfindlichkeit dieses Erregers gegenüber Antibiotika.

Als Konsequenz aus diesen Ausführungen resultiert, daß die gleichzeitige Applikation von Penicillinen mit dem bakteriostatisch wirkenden Chloramphenicol vermieden werden sollte. Man kann sich die Empfehlung von Wehrle et al.(161) zu eigen machen, daß bei eitriger Meningitis mit unbekanntem Erreger bei Patienten, älter als 2 Monate, die alleinige Gabe von Ampicillin das Mittel der Wahl darstellt. Im Falle eines Meningokokken- oder Pneumokokkennachweises ist die Umstellung der Therapie auf Penicillin G angebracht. Für die Behandlung der H.influenzae-Meningitis ist in Mitteleuropa Ampicillin oder Chloramphenicol gleich gut geeignet, denn nach Untersuchungen sowohl von Schulkind et al.(131) als auch von Richner et al.(117) bestehen hinsichtlich des Ausgangs von H.influenzae-Meningitiden, die mit Ampicillin oder Chloramphenicol behandelt wurden, keine wichtigen Unterschiede.

Neugeborenenmeningitiden im Erlanger Patientengut nahmen dann einen deutlich besseren Ausgang, wenn mehrfach in der ersten Krankheitswoche Antibiotika intralumbal instilliert worden waren. Es handelte sich dabei ausschließlich um Gentamycin und um Polymyxin E .

In der Literatur besteht Einigkeit darüber, daß das Hauptproblem in der antibiotischen Behandlung der Neugeborenenmeningitiden in der Schwierigkeit liegt, ausreichende Konzentrationen des Antibiotikums in allen Kompartimenten des Liquorraumes zu erzielen. Von ihrem Wirkungsspektrum her sind Polymyxin E und Aminoglykoside besonders für die Behandlung der Neugeborenenmeningitiden geeignet. Simon(135) schreibt, daß nur 8-27% der Colistämme resistent gegenüber Colistin und sogar nur 2-5% resistent gegenüber Gentamycin sind - die Blut-Liquor-Schranke ist für diese Medikamente jedoch weitgehend undurchlässig(52). So ergab eine Studie von Chang et al.(20), daß Kanamycin und Gentamycin bei parenteraler Anwendung im Liquor fast nicht nachweisbar waren, und Kaiser und McGee(69) fanden nach iv-Gabe von Gentamycin und Tobramycin nur Liquorspiegel von unter 10^{-6} g/ml .

Doch auch der Wert der intralumbalen Verabreichung dieser Medikamente ist zweifelhaft. Nach Versuchen von Rieselbach et al. (119) mit intralumbaler Injektion von mit Au^{131} -markierten Substanzen ist die Verteilung der Radioaktivität vom injizierten Volumen direkt abhängig. Moellering und Fischer(102) beschreiben in Übereinstimmung damit, daß die Konzentration von Gentamycin nach intralumbaler Applikation im Ventrikelliquor unter dem bakteriziden Spiegel blieb. Der Studie von Kaiser und McGee(69) zufolge liegt die bei intralumbaler Antibiotikagabe erreichte Aminoglykosidkonzentration im Ventrikel nicht über dem bei intravenöser Infusion erzielten Wirkspiegel. In Übereinstimmung damit sind die Ergebnisse der klinischen Studie von McCracken et al.(95) über den Wert intrathekaler Therapie bei Meningitis mit gramnegativen Enterobakterien: Zwar hatte die Gruppe mit intralumbaler Applikation eine niedrigere Letalität, die Rate an Defekten lag jedoch höher; die Unterschiede zu den Patienten mit parenteraler Therapie waren nicht signifikant.

Die im Ventrikelliquor erzielten Antibiotikakonzentrationen sind deshalb von so großer Bedeutung, weil Ventriculitis im Rahmen einer Meningitis bei Neugeborenen eine fast konstant vorliegende Komplikation darstellt. Bei der Sektion von 25 Neugeborenen fanden Berman und Banker(14) in 23 Fällen eine Ventriculitis vor; Lee et al.(76) führten bei 16 Neugeborenenfällen Ventrikel-

punktionen durch und trafen bei allen 16 Patienten eitrigen Liquor an. Salmon schließlich(126) berichtet von Ventriculitis bei 8 von 12 Neugeborenen, 3 von 10 Säuglingen und 2 von 7 Patienten, älter als 1 Jahr. Salmon zufolge bildet eine fortbestehende Ventriculitis ein Reservoir für die Erreger, von dem aus die Infektion aufrecht erhalten wird. Die Ventriculitis führt über einen Block im Aquaeductus Sylvii und den Aperturæ Magendii et Luschkae zum Hydrocephalus internus und spielt in der Pathogenese eines Hirnabszesses eine wichtige Rolle(126).

Da intravenöse und intralumbale Applikation von Antibiotika nicht geeignet ist, genügend hohe Konzentrationen zur Beseitigung der Ventriculitis zu erreichen, bleibt als Ausweg die Instillation der Antibiotika in die unmittelbare Nähe des Entzündungsprozesses. Die intraventrikuläre Gabe von Antibiotika ermöglicht es nach der Studie von Kaiser und McGee(69), bakterizide Wirkspiegel im gesamten Liquorraum zu erhalten. Daher implantierten Lee et al.(76) bei 13 Patienten mit Neugeborenenmeningitis ein Salmon-Rickham-Reservoir zur intraventrikulären Instillation von Antibiotika. Das Ergebnis dieser Behandlung war sehr gut, nur ein einziges Neugeborenes verstarb entsprechend einer Letalität von 6%.

Auch die zisternale Antibiotikaapplikation mittels Subokzipitalpunktion brachte gegenüber der intralumbalen und parenteralen Verabreichung eine deutlich bessere Prognose. Mathies et al. (90, zitiert nach 102) erreichten eine Letalität von 30%; von Loewenich et al.(84) konnten die Sterberate bei Neugeborenenmeningitis unter anderem durch subokzipitale Antibiotikainstillation sogar auf 14,4% senken. Andererseits beschreibt von Loewenich eine Häufigkeit von Instillationszwischenfällen bei 12 von 97 behandelten Patienten, von denen einer an einem subduralen Hämatom verstarb.

Antibiotikagaben bei der Lp sind demgegenüber risikoarm. Die an den Erlanger Patienten gefundenen Hinweise auf einen günstigen Effekt der intralumbalen Instillationen legen die Schlußfolgerung nahe, daß dieses Vorgehen neben invasiveren Maßnahmen weiter seine Berechtigung und Indikation hat.

Meningitis tuberculosa

Im Erlanger Patientengut war die Meningitis tuberculosa zahlenmäßig das drittgrößte Kollektiv mit ein und demselben Erreger. Mit 17 Fällen waren die Mycobakterien als Meningitiserreger häufiger als H.influenzae und traten nur 4mal weniger in Erscheinung als Pneumokokken. Sumaya et al.(147) fanden in New Orleans einen Rückgang des Anteils der Meningitis tuberculosa an der Gesamtzahl der pädiatrischen Klinikaufnahmen von 0,98 pro 1000 während der Jahre 1952 bis 1956 auf 0,45/1000 von 1968 bis 1972.

In Tabelle N^o 20 sind die Häufigkeiten der Symptome bis zur Diagnose der Tb-Meningitis bei den Erlanger Patienten den von anderen Autoren berichteten Prozentzahlen gegenübergestellt. Öfter als nach den Angaben aus der Literatur klagten die Kinder im vorliegenden Kollektiv über Kopfschmerzen. Dies kann mit der Alterszusammensetzung in der Erlanger Patientengruppe zusammenhängen, bei der der Altersmedian 8 Jahre 5 Monate ist. Smith(138) dagegen schreibt, daß 21 von 43 Meningitis tuberculosa-Fällen bei Kindern unter 3 Jahren auftraten. Das höhere Durchschnittsalter bei den Erlanger Fällen erklärt auch die niedrige Häufigkeit von Krämpfen, die aber auch bei anderen Autoren nur ein Symptom von untergeordneter Bedeutung bildeten.

Das Symptom der "Reizbarkeit"("irritability"), für das in der englischen Literatur eine Häufigkeit von im Mittel 25% angegeben wird, ist unter den hier angetroffenen Krankheitszeichen wohl am besten zwischen "Weinen, Unruhe" und "Überempfindlichkeit" einzuordnen. Auch die Beobachtungsrate für diese Symptome stimmt in etwa mit der Häufigkeit der "Reizbarkeit" überein. Zusätzlich zur "irritability" nennt Smith(138) Photophobie als Krankheitszeichen, das mit 9% von ihm häufiger angetroffen wurde als Krampfanfälle vor der Diagnose. Sogar 18% der Erlanger Patienten empfanden Licht als schmerzhaft oder unangenehm. Sehstörungen dagegen, über die 4 der 17 Kinder im vorliegenden Patientengut klagten, wurden von anderen Autoren nicht als Symptom aufgeführt. Ebenso wenig wurden Veränderungen im Reflexstatus in den hier herausgegriffenen Artikeln erwähnt; allerdings

Tabelle N^o 20: Symptome bei Meningitis tuberculosa

	Erlanger Patienten	Idriss et al. (Beirut) (64)	Smith(138) (Melbourne)	Lincoln (80)
Meningismus	82	77	74	-
Kopfschmerzen	82	21	51	20
Fieber	76	47	81	97
Bewußtseinstrübung	76	72		
Sopor, Koma	18	14	30	
Weinen, Unruhe	35			
Erbrechen	70	30	76	51
neurologische Symptome	65			
Reflexstörungen	41			
Sehstörungen	23			
verzögerte Pupillenreakt	23			
Anisocorie	18			
Krämpfe	6	9	7	9
Bauchschmerzen	18	-	10	10
Durchfall	6	-	7	
Überempfindlichkeit	18	-	24 ("irritability")	26
Hirnnervenausfälle	6	II-Atrophie, III-,VI-, VII- Parese bei jeweils 9% VIII-Parese: 2%	12	

(Zahlenangaben in Prozent)

beschreiben Idriss et al.(64) Hemiparesen bei 5% der in die Klinik mit Meningitis tuberculosa eingewiesenen Patienten. Die Verfasser geben Ausfälle des zweiten, dritten, sechsten und siebten Hirnnerven in einer Häufigkeit von jeweils 9% an. Smith (138) berichtet, daß 12% der Patienten bereits mit Hirnnervenausfällen zur Aufnahme kamen, bei den Erlanger Kindern schließlich hatte ein Patient bereits eine Abducens- und Facialisläh-

mung vor der Diagnosestellung.

Während die "Meningitis"-Diagnose bei Meningitis tuberculosa aufgrund der Häufigkeit der Symptome der meningealen Reizung in der Regel frühzeitig gelang, war der Nachweis der spezifischen Entzündung oft mit größeren Schwierigkeiten verbunden. Die untenstehende Übersicht zeigt, wie häufig die verschiedenen Nachweismethoden bei anderen Autoren positive Ergebnisse brachten:

	<u>Tuberkulin-Probe</u>	<u>Röntgen-Thorax</u>	<u>bakteriolog.</u>
Idriss et al.(64)	93%	72%	12% Liquorkult. und -färbung
Smith (138)	85% (Mendel-Mantoux 1:1000)	-	-
Sumaya et al.(147)	84%	88% (bei Aufnahme)	42% Liquorkultur 19% Magensaftkult. 23% mikroskopisch
Erlanger Fälle	80%	47% (bei Aufnahme)	33% Liquorkultur 13% Magensaftkult. 13% mikroskopisch

Während bei Idriss(64) wie auch in Erlangen der Hauttuberkulintest am häufigsten den Tuberkuloseverdacht erhärtete, erhoben Sumaya et al.(147) in ihrem Patientengut bei der Röntgenaufnahme des Thorax sogar noch geringfügig häufiger spezifische Befunde. Diese Autoren berichten auch von 42% positiven kulturellen Nachweisen von Mycobakterien im Liquor und erhielten damit um ein Mehrfaches häufiger bakteriologisch gesicherte Diagnosen als Idriss et al.(64).

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung und damit der Beginn einer tuberkulostatischen Therapie spielt eine wichtige Rolle hinsichtlich des Ausgangs der Tb-Meningitis. Die Prognose dieser Krankheit hat sich in den letzten Jahrzehnten durch die Einführung neuer Therapien wesentlich gebessert. Schwabe(132) zeigt in mehreren großen Sammelstatistiken, daß die Letalität der Meningitis tuberculosa von früher praktisch 100% unter Streptomycin-Monotherapie auf 54% gesenkt werden konnte, unter Streptomycin-PAS-Medikation auf 28% und durch die Einführung von INH in Kombination mit Streptomycin und PAS auf 15 bis 17%. Entsprechend dieser unwälzenden Entwicklung sind die von den verschiedenen Ver-

fassern vorgelegten Letalitätsraten abhängig von dem Zeitraum, während dem die jeweilige Untersuchung durchgeführt wurde. So fanden Gagel et al.(43) in ihrem Kollektiv, beginnend ab 1948, noch eine Letalität von 39%, während bei den Erlanger Patienten der Jahre 1967 bis 1976 nur noch 12% der Meningitis tuberculosa-Fälle letal verliefen.

Bei dem Vergleich von Häufigkeiten und Art von Defektheilungen ist die unterschiedliche Zeitdauer zwischen Nachuntersuchung und akuter Erkrankung zu beachten. Die im vorliegenden Kollektiv ermittelten Komplikationen beziehen sich auf den Zeitpunkt der Sanierung des Liquors. So betont Schwabe(132), "daß bei fortgeführter Therapie sogenannte Defektheilungen durchaus nicht als irreversibel angesehen werden dürfen". Noch nach 10 Jahren seien Symptome bei Langzeittherapie unter wiederholter zusätzlicher Kortikoid-Medikation reversibel.

Tabelle N^o 21: Erkrankungs Ausgang bei Meningitis tuberculosa

	Erlanger Fälle 1967-76	Idriss et al. 1952-71, (64)		Sumaya et al. 1952-72, (147)	
		Smith(138) 1954-69		Gagel et al.(43) 1948-68	
<u>Heilung</u> vollständig	47%	28%	44%	36%	33%
<u>Defektheilungen</u> (neurologische Defekt)	41%	53%	39%	40%	27%
<u>Tod</u>	12%	19%	16%	24%	39%
Anzahl der Patienten pro Studie	(17)	(43)	(43)	(59)	(101)

Die bei den Erlanger Patienten bestimmten Defektraten stimmen mit den von Sumaya et al.(147) sowie von Gagel et al.(43) berichteten Zahlen überein. Nicht vergleichbar mit den Zahlen der anderen Autoren ist die Häufigkeit von Anfällen(13% im vorliegenden Kollektiv). Diese beziehen sich auf Krämpfe, die noch im akuten Stadium der Erkrankung auftraten, bei den anderen Autoren handelt es sich dagegen um persistierende Krämpfe.

Die Hauptkomplikation bei Erlanger Patienten war die Entwick-

Tabelle N^o 22 : Komplikationen bei Meningitis tuberculosa

	Erlanger Fälle (n = 15)	(147) Sumaya et al. (n = 21)	Gagel et al. (43) (n = 60)
Hydrocephalus internus	60%	- 15%: Kopfumfang 98. Perzentile	-
Pathologisches EEG	13%	39%	18%
Opticusatrophie	7%	14% blind	3% blind, ins- gesamt 8% Sehstörung
Abducensparese	13%	14%	-
Facialisparese	27%	24%	-
Zerebralsparese	40%	47%	22%
Ataxie	13%	40% leichte zerebellare Zeichen	3%
pathologisches Audiogramm	-	19%	12% Hörstörung
Krämpfe (im akuten Stadium)	13%	10%	8%

lung eines Hydrocephalus internus bei 60% der überlebenden Kinder. Sumaya et al. (147) richteten sich bei der Nachuntersuchung nur nach dem gemessenen Kopfumfang, der bei 15% der Patienten größer oder gleich dem Wert der 98. Perzentile war. Sie beobachteten während des Krankenhausaufenthalts bei 6 von 59 Patienten (10%) die Entwicklung eines Hydrocephalus internus. Im Gegensatz zu den von Sumaya et al. berichteten Fällen wiesen 3 der 9 Erlanger Patienten mit Hydrocephalus oder Ventilimplantation zum Zeitpunkt der Liquorsanierung keine neurologischen Anomalien auf.

Ein prognostisch wichtiger Faktor ist die Zeitdauer bis zum Beginn einer tuberkulostatischen Therapie (34, 62, 114, 147, zum Teil zitiert nach 75, 132). Schwabe zitiert Pratesi, der in seiner Arbeit über Meningitis tuberculosa-Fälle zwischen 1947 und 1963 bei früher Diagnose 76%, bei später Diagnose dagegen nur 53% Heilungen fand. Ein solcher Zusammenhang war bei den Erlanger Patienten nur sehr schwach ausgeprägt, wie die untenstehende Tabelle zeigt:

Dauer bis Therapiebeginn in Tagen (dd)

Erkrankungsausgang:	<u>-1odd</u>	<u>11-2odd</u>	<u>2odd</u>
<u>defektfreie Heilung</u> (einschl. 1 leichter Hydroc. und 1 leichte Ataxie)	1	4	1
<u>multiple Defekte, Tod</u>	4	2	4

Zwar sind in der Gruppe mit schlechtem Erkrankungsausgang in der Spalte mit Therapiebeginn nach dem 20. Tag deutlich mehr Patienten als in der Gruppe mit guter Heilung, doch im gleichen Maß mehr Kinder mit Tod oder Defekt haben nur eine Verzögerung bis Therapiebeginn von bis zu 10 Tagen maximal. Rossi(123) unterscheidet hinsichtlich des Verlaufes der Meningitis tuberculosa einen Typ mit schleichendem Beginn und einen Typ mit akutem Beginn. Möglicherweise gilt auch für die Tb-Meningitis, was von mehreren Autoren bei Meningitis purulenta beobachtet wurde (vgl. S. 178), nämlich daß ein foudroyanter Beginn der Erkrankung eine schlechte Prognose besitzt. Es ist kein Widerspruch in der Annahme, daß eine sehr lange bestehende, unbehandelt fortschreitende Meningitis tuberculosa, die u.U. bei rechtzeitiger Erkennung gut unter Kontrolle hätte gebracht werden können, ebenfalls nur schlechte Aussichten auf den Erkrankungsausgang zuläßt.

Ein weiterer prognostisch bedeutsamer Faktor ist der Schweregrad der meningitischen Symptome bei Klinikaufnahme: Idriss et al.(64) differenzierten an ihrem Kollektiv zwischen einem Stadium I mit allgemeinen Symptomen, ähnlich wie bei vielen gewöhnlichen Kinderkrankheiten, einem Stadium II mit Zeichen der neurologischen Beteiligung und einem Stadium III mit schwerer zentralnervöser Störung einschließlich Koma. Von den Patienten mit Aufnahme im Stadium I verstarb keiner, von den Kindern mit Stadium II 15% und bei Patienten mit Aufnahme im Stadium III verlief die Meningitis in 50% der Fälle tödlich. Analoge Beobachtungen machten auch Smith(138), Hinman(60), Sumaya(147) und Schwabe(132). Bei den Erlanger Patienten hatten 3(18%) als Symptom einen soporösen oder komatösen Bewußtseinszustand - 2 von ihnen verstarben, das 3. Kind überlebte mit einer spasti-

schen Hemiparese. Besser als die optimalste Therapie der Meningitis tuberculosa ist die Verhinderung dieser schweren Erkrankung. Eine Möglichkeit dazu bietet die Durchführung der BCG-Impfung. Weigel(162) zitiert Steinbrück(141), wonach 1954 in der DDR vor Einführung der BCG-Impfpflicht 196 Meningitis tuberculosa-Fälle bei Kindern unter 15 Jahren registriert worden seien, dagegen 1969 bis '71 nur 1 bis 3 Fälle pro Jahr. Tulzer(151) berichtet den Fall eines trotz BCG-Impfung an Meningitis tuberculosa erkrankten Jungen, bei dem die Krankheit jedoch einen leichten und gutartigen Verlauf nahm. Dieser Fall entspricht der Meningitis tuberculosa-Erkrankung eines BCG-geimpften Kindes aus dem Erlanger Patientengut, bei dem die Krankheit über ein dreiviertel Jahr unbehandelt schwelte, ohne daß größere Restschäden nach der erfolgreichen tuberkulostatischen Therapie aufgetreten wären. Es darf angenommen werden, daß die BCG-Impfung wesentlich zur Benignität dieses Meningitisverlaufes beitrug.

Stevenson(143) führt 3 Hauptgründe an, weshalb Patienten an der Meningitis versterben oder durch diese Krankheit schwere Defekte erleiden: Zum einen mag der Verlauf so fulminant oder versteckt sein, daß jede Hilfe zu spät kommt; zweitens, weil Ärzte die richtige Diagnose zu spät stellen, und schließlich ist die Prognose schlecht, wenn die Therapie nicht optimal durchgeführt wird.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zur frühen Diagnose und bestmöglichen Behandlung der Meningitis purulenta darstellen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit über die Meningitis purulenta stützt sich auf 174 Krankengeschichten der Kinderklinik der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, aus den Jahren 1967 bis 1976.

88 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erkrankung das 1. Lebensjahr noch nicht vollendet, 36 davon waren jünger als 1 Monat.

Die Erreger der Neugeborenenmeningitis, die jedoch auch bei wenigen Säuglingen, älter als 1 Monat, ätiologisch in Erscheinung traten, waren *E.coli*(11), *Pseudomonas aeruginosa*(9), *Klebsiella-Enterobacter*(7), β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B(6) sowie je einmal *Acinetobacter*, *Achromobacter* und *Proteus mirabilis*. Meningitiserreger bei Patienten, älter als 2 Monate, waren fast ausschließlich Meningokokken(41), Pneumokokken(21), *H.influenzae*(13) und Tuberkelbakterien(17). Schließlich wurde zweimal *Staph.aureus* und einmal *Salmonella enteritidis* als Erreger isoliert, alle 3 Patienten waren 5 Monate alt. In 43 Fällen gelang kein Erregernachweis.

Die 5 wichtigsten Symptome bei Meningokokken, Pneumokokken, *H.influenzae* und Fällen ohne Erregernachweis bei Patienten, älter als 2 Monate, waren Fieber(95%), Meningismus(88%), Bewußtseinsstörungen: Apathie, Somnolenz, Sopor, Koma(75%), Erbrechen(72%) und Überempfindlichkeit(39%). Prädisponierende Faktoren in dieser Gruppe waren u.a. Otitis und Sinusitis bei Erkrankungsbeginn(7), Zustand nach Milzexstirpation(2), Trauma(5) und Vorliegen einer Liquorfistel(5).

Ähnliche Häufigkeiten der Symptome fanden sich auch bei Meningitis tuberculosa. Besondere Bedeutung besaßen hierbei neurologische Befunde(65%) neben Zeichen der meningealen Reizung. Bei 3 der 17 Patienten führten Klagen über Bauchschmerzen zunächst zum Verdacht auf Appendicitis.

Demgegenüber sehr verschieden waren die Symptome bei der Neugeborenenmeningitis. Unspezifische Krankheitszeichen wie Fieber(67%), Hautbefunde des Schocks oder der Sepsis(60%) und Symptome der Atmung(49%) standen im Vordergrund. Meningismus dagegen wurde nur bei 4% entdeckt. Wichtigster prädisponierender Faktor hier war die Frühgeburt bei 23 der 45 zur Neugeborenen-

gruppe zusammengefaßten Patienten. Die Letalität bei den Frühgeborenen lag mit 52% deutlich über der Sterberate der über 2500g schweren Neugeborenen: von diesen verstarben 32%.

Wesentlich besser war die Prognose bei älteren Patienten: in der Meningokokkengruppe starb ein Kind(2,4%), bei den Pneumokokken keines, bei H.influenzae ein Patient(8%), und bei den Mycobakterien verliefen 2 Fälle letal(12%).

Von den Überlebenden hatten die Neugeborenen analog mit 81% die höchste Komplikationsrate, gefolgt von den Tuberkulosepatienten mit 73%. Bei der nichttuberkulösen Meningitis bei Patienten, älter als 2 Monate, lagen Pneumokokken und H.influenzae mit Komplikationen bei 62% bzw. 67% eng zusammen, während Meningokokken mit Störungen in der Heilung bei nur 37% der Kinder die beste Prognose hatten.

Die häufigste Komplikation bei Entlassung war der Hydrocephalus internus, der unter den Erregergruppen bei den Überlebenden der Tb-Meningitis mit 60% die höchste Rate besaß. Subduralergüsse im Verlauf fanden sich am häufigsten bei Neugeborenen(23%), während die meisten pathologischen EEG-Veränderungen bei Entlassung in der Gruppe, älter als 2 Monate, angetroffen wurden (18%). Mit Abstand die höchste Rate an Krampfanfällen zwischen der 1.Lp und der Klinikentlassung hatten die Neugeborenen(46%). Zerebralparesen als Folge der Meningitis waren mit 40% unter den Tb-Meningitis-Patienten am häufigsten. Schließlich bestanden in dieser Gruppe mit 40% auch die meisten Hirnnervenausfälle zum Zeitpunkt der Liquorsanierung.

Die statistische Auswertung ergab folgende Zusammenhänge zwischen anamnestischen, klinischen und Labordaten: Säuglinge haben signifikant häufiger Krämpfe sowohl nach Diagnosestellung($P < 0,1\%$) als auch während des gesamten Meningitisverlaufs(vor und/oder nach Diagnose: $P < 5\%$) als ältere Patienten. Die Eiweißkonzentration im Liquor liegt bei Säuglingen am 4.Tag ab der 1. Lp höher als bei älteren Patienten($P < 5\%$). Antibiotikagabe vor Diagnosestellung geht einher mit einer signifikant späteren Durchführung der 1.Lp($P < 5\%$). Sie bewirkt eine niedrigere initiale Zellzahl($P < 1\%$) und ein niedrigeres Zellzahlmaximum($P < 0,1\%$) als in Fällen ohne antibiotische Anbehandlung. So ist die häufigere antibiotische Anbehandlung vermutlich der Grund dafür,

daß bei verzögertem Therapiebeginn das Zellzahlmaximum im Liquor niedriger ist als bei früherer Diagnose ($P < 5\%$).

Krämpfe vor und/oder nach Diagnose treten vor allem in Fällen auf, in denen die Leukozytenkonzentration im Liquor am Tag nach Diagnosestellung trotz Therapie höher liegt als der initiale Leukozytenwert ($P < 5\%$). Sie sind weiterhin häufiger bei Patienten mit Wiederanstiegen des Zellzahlverlaufs im Liquor ($P < 1\%$).

Schließlich besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krämpfen, gleichgültig ob vor oder nach oder vor und/oder nach Diagnosestellung, und weiteren Komplikationen der eitrigen Meningitis ($P < 2\%$, $P < 5\%$, $P < 2\%$).

Die Aussichten auf komplikationsfreie Heilung sind darüberhinaus schlechter für Patienten, jünger als 1 Jahr ($P < 1\%$), sowie für Kinder mit Diagnosestellung nach dem 2. Tag ab Auftreten der ersten Symptome ($P < 5\%$). Prognostisch ungünstige Zeichen unter den Liquorwerten sind eine Eiweißkonzentration am 4. Tag ab Diagnose von über 2,5 Kafka-Einheiten ($P < 2\%$), Wiederanstiege der Leukozytenkonzentrationen ($P < 1\%$) sowie eine Pleozytose von über 50 Zellen/mm³ nach dem 20. Tag ab dem Zellzahlmaximum im Liquor ($P < 1\%$).

Signifikante Unterschiede zwischen der Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Gruppe hinsichtlich der Ausprägungen von anamnestischen, klinischen und Laborwerten fanden sich nur bei 3 Liquorwerten: Bei den Eiweißkonzentrationen am 4. Tag ab der 1. Lp - die höchsten Proteinspiegel hatten H.influenzae-Patienten ($P < 5\%$) -, bei den initialen Leukozytenkonzentrationen ($P < 5\%$) und bei dem Leukozytenmaximum im Liquor ($P < 1\%$). Bei beiden Variablen fanden sich bei Pneumokokkenpatienten die niedrigsten Werte. Die medianen Leukozytenkonzentrationen bei Pneumokokkenmeningitis werden jedoch noch in den ersten 10 Tagen ab Therapiebeginn unterschritten von den sich rasch bessern den Werten bei Meningokokken; am langsamsten fällt die Pleozytose bei H.influenzae.

4 Abschnitte können bei diesen Erregern im Zellzahlverlauf unterschieden werden: In einer ersten Phase kommt es bei der Hälfte aller Fälle zu einem weiteren Zellzahlanstieg trotz Antibiotikatherapie. Es folgt die Phase des steilen exponentiellen Abfalles; anschließend ein Abschnitt mit verzögerter Normalisierung der Leukozytenzahl, der mit Erreichen von Normalwerten (< 50

Zellen/mm³) endet. Schließlich kommt es bei einem Teil der Fälle zu terminalen Zellzahlschwankungen in Form von Wiederanstiegen der Leukozyten auf pathologische Werte.

Die Eiweißkonzentrationen verlaufen weitgehend parallel zur Normalisierung der Zellzahlen im Liquor.

Im Gegensatz zu Meningokokken-, Pneumokokken- und H.influenzae-Erkrankungen bessern sich die erhöhten Zellzahlen und Eiweißwerte bei Neugeborenenmeningitiden nur sehr langsam, die Kurven der Liquorparameter sind gekennzeichnet durch multiple Rezidive.

Einen protrahierteren Verlauf nimmt die Meningitis tuberculosa: Der Liquor bleibt über Wochen und Monate hin pathologisch. Dennoch konnten auch hier, wie für die anderen Erreger, Beziehungen zwischen "frühzeitiger" Liquorsanierung und relativ günstigem Krankheitsausgang aufgezeigt werden.

Eine Fragestellung galt der Ätiologie der Meningitiden ohne Erregernachweis, die primär in Erlangen behandelt wurden: Die Seltenheit von Wiederanstiegen der Leukozytenkonzentrationen im Liquor und die niedrige Komplikationsrate neben anderen Parametern ließen Meningokokken als Erreger in diesen Fällen am wahrscheinlichsten erscheinen.

Die Untersuchung des Einflusses des therapeutischen Vorgehens auf den Krankheitsausgang brachte folgende Ergebnisse: Patienten aus der Pneumokokken- und H.influenzae-Gruppe, die mit Chloramphenicol in Kombinationstherapie während der ersten Woche ab Diagnose behandelt worden waren, hatten signifikant mehr Komplikationen ($P < 5\%$) als Kinder, die bakterizid wirksame Antibiotika ohne Chloramphenicol erhalten hatten.

Bei den Neugeborenenmeningitiden hatten Patienten mit mehrfachen intralumbalen Antibiotikainstillationen seltener multiple Komplikationen oder einen letalen Ausgang als Kinder mit keiner oder nur einer intrathekalen Antibiotikaapplikation während der ersten Woche ab Diagnosestellung. Wegen der geringen Fallzahl war der Unterschied jedoch nicht signifikant.

- 13 Berman, N.S.
Siegel, S.E.
Nochum, R.
Lipsey, A.
Leedom, J. Cerebrospinal fluid endotoxin concentrations in gramnegative bacterial meningitis
J Pediatr 88:553-556, (1976)
- 14 Berman, P.H.
Banker, B.Q. Neonatal meningitis - a clinical and pathological study of 29 cases
Pediatrics 38:6-24, (1966)
- 15 Black, S.B.
Levine, P.
Shinefield, H.R. The necessity for monitoring Chloramphenicol levels when treating neonatal meningitis
J Pediatr 92:235-236, (1978)
- 16 Bland, R.D.
Lister, R.C.
Ries, J.P. Cerebrospinal fluid lactic acid level and pH in meningitis
Am J Dis Child 128:151-156, (1974)
- 17 Bradford, W.L. Influenzal meningitis
in: Nelson, Vaughn, McKay: Textbook of Pediatrics, ed. 9, pp 576-577,
Philadelphia, WB Saunders Co, 1969
- 18 British Medical Journal (Editorial) Tuberculous meningitis in children
Brit Med J 5739:1-2, (1971)
- 19 Carpenter, J.
Peterdorf, H.P. The clinical spectrum of bacterial meningitis
Am J Med 33:262-275, (1962)
- 20 Chang, M.J.
Escobedo, M.
Anderson, D.C.
Hillman, L.
Feigin, R.D. Kanamycin and Gentamycin treatment of neonatal sepsis and meningitis
Pediatrics 56:695-699, (1975)
- 21 Chartrand, S.A.
Cho, C.T. Persistent pleocytosis in bacterial meningitis
J Pediatr 88:424- 426, (1976)
- 22 Coleman, S.J.
Auld, E.B.
Connor, J.D.
Rosenman, S.B.
Warren, G.H. Relapse of H.influenzae type B meningitis during intravenous therapy with Ampicillin
J Pediatr 74:781-784, (1969)
- 23 Committee on Infectious Diseases Ampicillin resistant strains of H.influenzae type B
Pediatrics 55:145-146, (1975)
- 24 Converse, G.M.
Gwaltney, J.M.
Strassburg, D.A.
Hendley, J.O. Alteration of cerebrospinal fluid findings by partial treatment of bacterial meningitis
J Pediatr 83:220-225, (1973)

- 25 Dalton, H. Modification of laboratory results by
Allison, M. partial treatment of bacterial meningitis
Am J Clin Pathology 49:410-413, (1968)
- 26 Davis, S.D. Microbiology, ed. 2
New York, Evanston, San Francisco, (1973)
- 27 Davis, S.D. Partial antibiotic therapy in H.influenzae
Hill, H.R. meningitis
Feigl, P. Am J Dis Child 129:802-807, (1975)
Arnstein, E.J.
- 28 Dorand, R.D. Relapse during Penicillin treatment of
Adams, G. group B streptococcal meningitis
J Pediatr 89:188-190, (1976)
- 29 Dyggve, H. Prognosis in meningitis neonatorum
Acta Paed Scand 51:303-312, (1962)
- 30 Feigin, R.D. Prospective evaluation of the treatment
Steichenberg, B.W. of H.influenzae meningitis
Chang, M.J. J Pediatr 88:542-548, (1976)
Dunkle, L.M.
Wong, M.L.
Palkes, H.
Dodge, P.R.
Davis, H.
- 31 Feigin, R.D. Value of repeat lumbar puncture in the
Shackelford, P.G. differential diagnosis of meningitis
New Engl J Med 571-573, (1973)
- 32 Feldman, W.E. Concentrations of bacteria in cerebro-
spinal fluid of patients with bacterial
meningitis
J Pediatr 88:549-552, (1976)
- 33 Finland, M. Acute bacterial meningitis at Boston
Barnes, M.W. City Hospital during 12 selected years,
1935-1972
J Infectious Dis 136:400-415, (1977)
- 34 Fitzsimons, J.M. Tuberculous meningitis - special
Smith, H. features of treatment
Tubercle 44:87-103, (1963)
- 35 Fleming, P.C. Acute bacterial meningitis
Murray, J.D.M. in Gellis, Kagan: Current Pediatric
Therapy, ed 7, pp 818-819
Philadelphia, WB Saunders Co, 1970
- 36 Floyd, R.F. Bacterial meningitis in urban and rural
Federspiel, C.F. Tennessee
Schaffner, W. Am J Epidemiology 99:395-407, (1974)
- 37 Fosson, A.R. Neonatal meningitis
Fine, R.N. Clin Pediatr 7:404-412, (1968)

- 38 Franciosi, R.A. Group B streptococcal neonatal and
Knostman, J.D. infant infections
Zimmerman, R.A. J Pediatr 82:707-718, (1973)
- 39 Fraser, D.W. Risk factors in bacterial meningitis:
Darby, C.P. Charleston County, South Carolina
Kochler, R.E. J Infect Dis 127:271-277, (1973)
Jacobs, C.F.
Feldman, R.A.
- 40 Friederiszick, F.K. Das gewandelte Bild der eitrigen Menin-
gitis unter dem Einfluß der modernen
Therapie
Mschr. Kinderheilk. 114:163-166, (1966)
- 41 Friederiszick, F.K. Meningitis purulenta
in: Praxis der Antibiotikatherapie im
Kindesalter
(Hg.: Marget, Kienitz) Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1966
- 42 Fröber, R. Epidemiologische und katamnestiche
Müller, G. Untersuchungen bei Meningitis purulenta
im Kindesalter
Kinderärztl. Praxis 45:203-211, (1977)
- 43 Gagel, W. Nachuntersuchungen über Gesundheitszu-
Beer, G. stand und Schicksal der Kinder nach über-
Windorfer, A. standener tuberkulöser Meningitis
Arch. Kinderheilk. 183:212-224, (1971)
- 44 Gamstorp, I. Hearing loss after influenzal meningitis
Klockhoff, I. Devl Med Child Neurol 16:678-679, (1974)
- 45 Gilles, F.H. Neonatal meningitis - the ventricle as a
Jammes, J.C. bacterial reservoir
Berenberg, W. Arch Neurol 34:560-562, (1977)
- 46 Gold, A.J. Bacteriologic relapse during Ampicillin
Lieberman, E. treatment of H.influenzae meningitis
Wright, H.T. J Pediatr 74:779-781, (1969)
- 47 Goldacre, J.M. Acute bacterial meningitis in childhood
Lancet: 28-31, (1976)
- 48 Gossage, P.J. Acute purulent meningitis in children
Canad Med Ass J 90:615-617, (1964)
- 49 Haack, H.P. Die otogene eitrige Leptomeningitis in
den Jahren 1924-38 und 1955-69
Z Laryng Rhinol 51:596-600, (1972)
- 50 Hable, K.A. Klebsiella type 33 septicemia in an
Matsen, J.M. infant intensive care unit
Wheeler, D.J. J Pediatr 80:920-924, (1972)
Hunt, C.E.
Quie, P.G.

- 51 Haltalin, K.C.
Smith, J.B. Reevaluation of Ampicillin therapy for
 H.influenzae meningitis
 Am J Dis Child 122:328-336, (1971)
- 52 Hambleton, G.
Davies, P.A. Bacterial meningitis - some aspects of
 diagnosis and treatment
 Arch Dis Child 50:674-684, (1975)
- 53 Haslam, R.H.A.
Allen, J.R.
Dorsen, M.M.
Kanofsky, D.L.
Mellits, E.D.
Norris, D.A. The sequela of group B beta-hemolytic
 streptococcal meningitis in early
 infancy
 Am J Dis Child 131:845-849, (1977)
- 54 Headings, D.L.
Overall, J.C. Outbreak of meningitis in a newborn
 intensive care unit caused by a single
 E.coli K1 serotype
 J Pediatr 90:99-102, (1977)
- 55 Heckmatt, J.Z. Coliform meningitis in the newborn
 Arch Dis Child 51:569-573, (1976)
- 56 Held A. Meningitis purulenta und Hirnabszeß,
 verursacht durch Proteus mirabilis
 Kinderärztl. Praxis 37:253-256, (1969)
- 57 Helms, P.J. Relapsing E.coli K1 antigen meningitis
 in a newborn
 Arch Dis Child 52:152-154, (1977)
- 58 Henker, J. Die Meningitis purulenta im Neugeborenen-
 und Säuglingsalter
 Kinderärztl. Praxis 46:177-184, (1978)
- 59 Herson, V.C.
Todd, J.K. Prediction of morbidity in H.influenzae
 meningitis
 Pediatrics 59:35-39, (1977)
- 60 Hinman, A.R. Tuberculous meningitis at Cleveland
 General Hospital
 Am Rev Respir Dis 95:670-673, (1967)
- 61 Hodges, G.R.
Perkins, R.C. Acute bacterial meningitis: an analysis
 of factors influencing prognosis
 Am J Med Sci 270:427-440, (1975)
- 62 Hreniuc, C.
Hurdac, G.
Zehlinger, M.
Nastase, R. Über die Ursache verspäteter Diagnose
 der bazillären Meningitis bei Kindern
 Ftiziologia 21:81-86, (1972)
- 63 Hummert
Schmid Die eitrige Meningitis
 in: Handbuch für Kinderheilkunde
 Springer-Verl., Berlin-Heidelberg-
 New York, 1969

- 64 Idriss, Z.H.
Sinno, A.A.
Kronfol, N.M. Tuberculous meningitis in childhood
Am J Dis Child 130:364-367, (1976)
- 65 Jacob, J.
Kaplan, R.A. Bacterial meningitis - limitations of
repeated lumbar puncture
Am J Dis Child 131:46-48, (1977)
- 66 J Am Med Ass
(Editorial) Should Ampicillin be abandoned for
treatment of H.influenzae disease?
J Am Med Ass 229:322-324, (1974)
- 67 Jawetz, E. Antibiotic synergism and antagonism
Arch Int Med 90:301-309, (1952)
- 68 Justitz, B. Über purulente Meningitiden im Kindes-
alter mit besonderer Berücksichtigung
von Todesfällen und Defektheilungen seit
Einführung der Antibiotikatherapie
Arch. f. Kinderheilk. 181:40-62, (1970)
- 69 Kaiser, A.B.
McGee, Z.A. Aminoglykoside therapy of gram-negative
bacillary meningitis
N Engl J Med 293:1215-1220, (1975)
- 70 Kerstan, J.
Wolf, H. Die eitrige Meningitis im Neugeborenen-
und Säuglingsalter
Dtsch. med. Wschr. 98:2060-2065, (1973)
- 71 Kexel, G.
Schönbohm, S. Streptococcus agalactiae als Erreger von
Säuglingsmeningitiden
Dtsch. med. Wschr. 90:258-261, (1965)
- 72 Koskiniemi, M.
Pettay, O.
Raivio, M.
Sarna, S. Haemophilus influenzae meningitis
Acta Paediatr Scand 67:17-24, (1978)
- 73 Kovacs, M.C.
Hutchison, P.A. The sequelae of acute purulent meningitis
in childhood
Canad Med Ass J 89:158-166, (1963)
- 74 Kunst, H. Einfluß der modernen Therapie auf den
Verlauf der eitrigen Meningitiden
Münch. med. Wschr. 118:683-686, (1976)
- 75 Lancet
(Editorial) Neurological complications of tuberculosis
Lancet 1094-1095, (1970)
- 76 Lee, E.L.
Robinson, M.J.
Thong, M.L.
Puthucherry, S.D.
Ong, T.H. Intraventricular chemotherapy in neonatal
meningitis
J Pediatr 91:991-995, (1977)

- 77 Levy, H.L.
Ingall, D. Meningitis in neonates due to *Proteus mirabilis*
Am J Dis Child 114:320-324, (1967)
- 78 Lewin, E.B. Partially treated meningitis
Am J Dis Child 128:145-147, (1974)
- 79 Lewis, B.R.
Gupta, J.M. Present prognosis in neonatal meningitis
Med J Austr 1:695-697, (1977)
- 80 Lincoln, E.M.
Sordillo, S.V.
Davies, P.A. Tuberculous meningitis in children
J Pediatr 57:807-823, (1960)
- 81 Lindberg, J.
Rosenhall, U.
Nylén, O.
Ringner, A. Long-term outcome of *H. influenzae* meningitis related to antibiotic treatment
Pediatrics 60:1-6, (1977)
- 82 v.Löbbecke, J.
Rüder, G. Katamnestische Erhebungen nach eitriger Meningitis
Kinderärztliche Praxis 45:155-162, (1977)
- 83 v.Loewenich, V.
Konrath, B. Neugeborenenmeningitis: Prognose in Abhängigkeit von diagnostischem und therapeutischem Vorgehen
Mschr. Kinderheilk. 122:405-406, (1974)
- 84 v.Loewenich, V.
Zichner, R.
Knothe, H. Antibiotische Therapie der bakteriellen Neugeborenenmeningitis
Mschr. Kinderheilk. 125:294-296, (1977)
- 85 Mantén, A.
van Klinderen, B.
Dessens-Kroon, N. Chloramphenicol resistance in *H. influenzae*
Lancet: 702, (1976)
- 86 Manzke, H.
Schröder, U.
Simon, C. Amnioninfektionssyndrom beim Neugeborenen
Pädiatr. Praxis 17:5-14, (1976)
- 87 Marget, W. Verlauf und Prognose der akuten bakteriellen Meningitis im Kindesalter
Münch. med. Wschr. 118:1587-1590, (1976)
- 88 Mathies, A.W.
Leedom, J.M.
Ivler, D.
Wehrle, P.F.
Portnoy, B. Antibiotic antagonism in bacterial meningitis
Antim Ag Chemoth 1967:218-224, (1968)
- 89 Mathies, A.W.
Leedom, J.M.
Thrupp, C.D. Experience with Ampicillin in bacterial meningitis
Antim Ag Chemoth 1965:610-617, (1966)

- 90 Mathies, A.W.
Lavetter, J.
Ivler, D.
Leedom, J.M.
Wehrle, P.F. Gentamycin in the treatment of meningitis
J Infect Dis(Suppl) 124:S249-S253, (1971)
- 91 Mathies, A.W.
Wehrle, P.F. Management of bacterial meningitis in
children
Pediatr Clin N Amer 15:185-195, (1968)
- 92 Mayer, H.
Huber, B.
Jacobi, G. Restschäden nach Meningokokkenmeningitis
und -sepsis
Zschr. f. Kinderheilk. 103:277-284, (1968)
- 93 McCollough, C.
Atta, L.V. Statistik programmiert
Beltz-Verlag, Weinheim-Basel, 1974
- 94 McCracken, G.H.
Mize, S.G. A controlled study of intrathecal anti-
biotic therapy in gram-negative enteric
meningitis of infancy
J Pediatr 89:66-72, (1976)
- 95 McCracken, G.H. Evaluation of intrathecal therapy for
meningitis due to gram-negative enteric
bacteria
Pediatr Research 9:342, (1975)
- 96 McCracken, G.H. The rate of bacteriologic response to
antimicrobial therapy in neonatal
meningitis
Am J Dis Child 123:547-553, (1972)
- 97 McCracken, G.H.
Jones, L.G. Gentamycin in the neonatal period
Am J Dis Child 120:524-533, (1970)
- 98 McCracken, G.H.
Eichenwald, H.F. Antimicrobial therapy: therapeutic
recommendations and a review of newer
drugs
J Pediatr 85:297-312, (1974)
- 99 McCracken, G.H.
Glode, M.P.
Sarff, L.D.
Mize, S.G.
Schiffer, M.S.
Robbins, J.B.
Gotschlich, E.C.
Orskov, I.
Orskov, F. Relation between E.coli K1 capsular poly-
saccharide antigen and clinical outcome
in neonatal meningitis
Lancet: 246-250, (1974)
- 100 McCracken, G.H.
Shinefield, H.R. Changes in the pattern of neonatal
septicemia and meningitis
Am J Dis Child 112:33-39, (1966)
- 101 McDonald, R. Purulent meningitis in newborn babies
Clin Pediatr 8:450-454, (1972)

- 115 Quaade, F.
Kristensen, K.P. Purulent meningitis - a review of 658 cases
Acta Med Scand 171:543-550, (1962)
- 116 Rapkin, R.H. Repeat lumbar punctures in the diagnosis of meningitis
Pediatrics 54:34-37, (1974)
- 117 Richner, B.
Hof, E.
Prader, A. Hearing impairment following therapy of H.influenzae meningitis
Helv. Paed. Acta 34:443-447, (1979)
- 118 Richter, R.W.
Brust, J.C.M. Pneumococcal meningitis at Harlem Hospital
N Y State J Med:2747-2754, (1971)
- 119 Rieselbach, R.E.
Di Chiro, G.
Freireich, E.J.
Rall, D.P. Subarachnoid distribution of drugs after lumbar injection
N Engl J Med 267:1273-1278, (1962)
- 120 Rogner, G. Purulente Meningitis im Krankengut der Kinderklinik Dresden-Neustadt der Jahre 1956 bis 1969
Zschr. ärztl. Fortb. 65:194-198, (1971)
- 121 Romer, F.K. Difficulties in the diagnosis of bacterial meningitis
Lancet: 345-346, (1977)
- 122 Rorke, C.B.
Pitts, F.W. Purulent meningitis - the pathologic basis of clinical manifestations
Clin Pediatr 2:64-71, (1963)
- 123 Rossi, E. Der heutige Stand der Therapie der Meningitis tuberculosa
Schweiz. med. Wschr. 83:1140-1142, (1953)
- 124 Sabel, K.G.
Hanson, L.A. The clinical usefulness of C-reactive protein determinations in bacterial meningitis and septicemia
Acta Paed Scand 63:381-388, (1974)
- 125 Salmon, J.H. Puncture porencephaly - pathogenesis and prevention
Am J Dis Child 114:72-79, (1967)
- 126 Salmon, J.H. Ventriculitis complicating meningitis
Am J Dis Child 124:35-40, (1972)
- 127 Sanford
Barnett Bacterial meningitis
in Conn: Current Therapy, ed 23.
WB Saunders Co, Philadelphia, 1971
pp 27-32
- 128 Sarff, L.D.
Platt, L.H.
McCracken, G.H. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: Comparison of high-risk infants with and without meningitis
J Pediatr 88:473-477, (1976)

- 129 Sarff, L.D. Epidemiology of E.coli K1 in healthy and
 McCracken, G.H. diseased newborns
 Schiffer, M.S. Lancet: 1099-1104, (1975)
 Glode, M.P.
 Robbins, J.B.
 Orskov, I.
 Orskov, F.
- 130 Schiefer, W. Entzündliche Erkrankungen des ZNS im
 Kindesalter
 Mschr. Kinderheilk. 122:409-413, (1974)
- 131 Schulkind, M.L. A comparison of Ampicillin and Chlor-
 Altemeier, W.A. amphenicol therapy in H.influenzae
 Ayoub, E.N. meningitis
 Pediatrics 48:411-416, (1971)
- 132 Schwabe, H.U. Zur Problematik und Therapieaussicht bei
 Meningoencephalitis tuberculosa aufgrund
 von Nachbeobachtungen von bis zu 20
 Jahren
 Prax. Pneumol. 31:569-591, (1977)
- 133 Sell, S.H. Long-term sequelae of H.influenzae
 Merrill, R.E. meningitis
 Doyle, E.O. Pediatrics 49:206-211, (1972)
 Zimsky, E.P.
- 134 Sillanpää, M. Social and medical prognosis of child
 Peltonen, T. with acute nontuberculous meningitis
 Nurmikko, T. Acta Paed Scand, Suppl. 265:1-28, (1977)
- 135 Simon, C. Zur Diagnose und Therapie der bakteri-
 ellen Meningitis im Kindesalter
 Therapiewoche:148-153, (1971)
- 136 Smith, E.W.P. Changing incidence of H.influenzae
 Haynes, R.E. meningitis
 Pediatrics 50:723-727, (1972)
- 137 Smith, M.H.D. Subdural effusions complicating
 Dormont, R.E. bacterial meningitis
 Prather, G.W. Pediatrics 7:34-43, (1951)
- 138 Smith, A.C. Tuberculous meningitis in childhood
 Med J Austr 1:57-60, (1975)
- 139 Smith, D.H. Bacterial meningitis - a symposium
 Ingram, D.L. Pediatrics 52:586-599, (1973)
 Bresnan, M.J.
 Smith, A.L.
 Gilles, F.
- 140 Statist. Jahrbuch Hsg.: Statistisches Bundesamt
 1967 - 1976 Verl.: Kohlhammer, Stuttgart, Mainz

- 141 Steinbrück, P. Die Tuberkulosesituation in der DDR
Prax Pneumol 27:69-86, (1973)
- 142 Steinhoff, M. Zur Klinik der bakteriellen Meningitis
Ströder, J. im Neugeborenen- und Säuglingsalter
Klinische Pädiatrie 187:189-197, (1975)
- 143 Stevenson, J. Bacterial meningitis and tuberculous
meningitis
Brit Med J 2:411-414, (1973)
- 144 Stille, W. Therapie der Meningitis
Helm, E. Münch. med. Wschr. 118:1603-1608, (1976)
- 145 Ströder, J. Die Meningitis im Kindesalter, neuere
Gesichtspunkte
Mschr. Kinderheilk. 122:384-391, (1974)
- 146 Struwe, F.E. Zur Chemotherapie eitriger Meningitiden
Krumbach, J. Mschr. Kinderheilk. 122:420-421, (1974)
Aschoff, W.
- 147 Sumaya, C.V. Tuberculous meningitis in children
Simek, M. during the Isoniazid era
Smith, M.H.D. J Pediatr 87:43-49, (1975)
Seidemann, M.F.
Ferriss, G.S.
Rubin, W.
- 148 Toews, W.H. Skin manifestations of meningococcal
Bass, J.W. infection
Am J Dis Child 127:173-176, (1976)
- 149 Truckenbrodt, H. Die Behandlung der eitrigen Meningitis
beim Kind
Dtsch. med. Wschr. 103:190-192, (1978)
- 150 Tugwell, P. Pneumococcal meningitis: a clinical and
Greenwood, B.M. laboratory study
Warrell, D.A. Quart J Med 180:583-601, (1976)
- 151 Tulzer, W. Meningitis tuberculosa und BCG-Impfung
Pädiatr. u. Pädologie 9:271-275, (1974)
- 152 Udani, P.M. Neurological and related syndromes in
Parekh, U.C. CNS tuberculosis
Dastur, D.K. J Neurol Sci 14:341-357, (1971)
- 153 Vadasz, G. Salmonellamenigitis im Säuglingsalter
Krompecher, E. Münch. med. Wschr. 11:1333-1334, (1976)
Groak, V.
Kereszty, M.
- 154 Virmani, V. A study of the cerebrospinal fluid in
Geeta Rangan atypical presentations of tuberculous
Shriniwas, G. meningitis
J Neurol Sci 26:587-592, (1975)

- 155 Wallace, J.F. Antagonism between Penicillin and Chlor-
amphenicol in experimental pneumococcal
meningitis
Antim Agents Chemoth 5:439-443, (1965)
- 156 Wallace, J.F. Studies on the pathogenesis of meningitis-
Smith, R.H. Antagonism between Penicillin and Chlor-
Garcia, M. amphenicol in experimental pneumococcal
Petersdorf, R.G. meningitis
J Lab Clin Med 70:408-418, (1967)
- 157 Ware, S.J. Haemophilus meningitis in Portsmouth
McLauchlan, S. Lancet: 197-199, (1978)
- 158 Wegmann, T. Prognose der Meningitis purulenta unter
besonderer Berücksichtigung von Behand-
lungsbeginn und Alter der Patienten
Münch. med. Wschr. 118:1583-1586, (1976)
- 159 Wehrle, P.F. Bacterial meningitis
Mathies, A.W. Ann N Y Acad Sci 145:488-494, (1967)
Leedom, J.M.
Ivler, D.
- 160 Wehrle, P.F. Return of lumbar tapper's dilemma
J Pediatr 83:351-352, (1973)
- 161 Wehrle, P.F. The critically ill child: management of
Mathies, A.W. acute bacterial meningitis
Leedom, J.M. Pediatrics 44:991-998, (1969)
- 162 Weigel, B. Veränderungen der Tuberkulose des ZNS
seit Einführung der BCG-Schutzimpfung
und der tuberkulostatischen Therapie
Zbl. allg. Path. 120:21-33, (1976)
- 163 Weil, A.J. Nosocomial infection with Klebsiella
Ramchand, S. type 25
Arias, M.E. New Engl J Med 275:17-22, (1969)
- 164 Weippl, G. Therapie der eitrigen Meningitis mit
Immunglobulin
Pädiatr. u. Pädol. 12:309-312, (1977)
- 165 Weiss, W. Prognostic factors in pneumococcal
Figueroa, W. meningitis
Shapiro, W.H. Arch Int Med 120:517-524, (1967)
Flippin, H.F.
- 166 Wissenschaftliche (Documenta Geigy), Basel, 1968
Tabellen
- 167 Yeung, C.Y. Intrathecal antibiotic therapy for
neonatal meningitis
Arch Dis Child 51:686-690, (1976)
- 168 Yow, M.D. Ampicillin in the treatment of meningitis
due to H.influenzae
J Pediatr 74:848-852, (1969)

Herrn Prof. Dr. med. D. Harms danke ich herzlich für die Vergabe des Themas, für seine stets erreichbare Unterstützung bei auftretenden Fragen sowie für Korrektur der Arbeit und Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. K. Stehr möchte ich für die Erlaubnis, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen, und für die Übernahme des Korreferates Dank sagen.

Schließlich gilt mein Dank Dr. Gunselmann für statistische Beratungen sowie den Mitarbeitern der Kinderklinik.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 1. Juni 1955 in Weißenburg als Sohn des Verwaltungsbeamten Artur Kuhn und dessen Ehefrau Friedl, geb. König, geboren.

Im Alter von 6 Jahren kam ich auf die Grundschule in Weißenburg, nach 4 Jahren trat ich auf das Werner-von-Siemens-Gymnasium, Weißenburg, über. Im Juni 1974 machte ich dort das Abitur.

Mein Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1974/75 an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, wo ich im Dezember 1980 auch die Prüfung zur ärztlichen Approbation ablegte.

Ebenfalls im Dezember 1980 heiratete ich die Sparkassenangestellte Elisabeth Strub.

Zur Zeit bin ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr und auf der chirurgischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Bad Zwischenahn tätig.

